Eingereicht am 8.VI.1956.

Neue Synthesen einiger Pyrimidine und Homopurine.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Vorgelegt von

Dipl. Chem. Rudolf Senninger

geboren zu Nürnberg.

Würzburg 1956.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543516_0195

Eingereicht am 8.VI.1956.

Neue Synthesen einiger Pyrimidine und Homopurine.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Vorgelegt von

Dipl. Chem. Rudolf Senninger

geboren zu Nürnberg.

Würzburg 1956.

Berichterstatter: Prof. Dr. F. G. F i s c h e r

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Juli 1956

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Die vorliegende Arbeit wurde von 1954 bis 1956 im Chemischen Institut der Universität Würzburg unter der Leitung von Herrn Prof.Dr.F.G. F i s c h e r ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof.Dr.F.G. Fischer, danke ich herzlich für die großzügige Förderung dieser Arbeit und das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen.

Meinen Eltern gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS.

Allgemeiner Teil.

I. Einleitung und Problemstellung Seite 1

II. Synthesen von Pyrimidinen 2

1.) Versuche mit 4-Methyl-pyrimidon-(6) 2
Darstellung von Methylpyrimidon 3
Versuche zur Nitrierung von Methylpyrimidon 4
Einwirkung von Oxydationsmitteln auf Methylpyrimidon 6
Bromierung von Methylpyrimidon 6

2.) Versuche mit Thioorotsäure 7
Darstellung von Thioorotsäure 7
Einwirkung von Brom auf Thioorotsäure 8
Einwirkung von Brom auf Thioorotsäure-äthylester 8

3.) Synthese der 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure und ihrer Derivate 9

4.) Synthesen weiterer Pyrimidinverbindungen 11

III. Synthesen von Homopurinen 14

1.) Oxy-homoxanthin und seine Derivate 14

2.) 6,10-Dioxy-homopurin und seine Derivate 17

3.) Eigenschaften der dargestellten Homopurine 18

4.) Weitere Versuche zur Darstellung von Homopurinen 19

IV. Untersuchung der Ultraviolett-Absorption 20

V. Zusammenfassung 24

Experimenteller Teil.

I. Darstellung von Pyrimidinen 26
4-Methyl-pyrimidon-(6) 26
Kondensation von ß-Amino-crotonsäureäthylester mit Formamid 27
Reaktion von 4-Methyl-pyrimidon-(6) mit Salpetersäure 31
Thioorotsäure 32
Einwirkung von Brom auf Thioorotsäure 32

Thioorotsäure-äthylester 33
Einwirkung von Brom auf Thioorotsäure-äthylester 33
6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäure 34
6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäureäthylester 36
5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäuremethylester 36
5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäureäthylester 37
5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure 37
5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäureamid 38
5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure 39
5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäureamid 40
5-Methylamino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure 41
5-Brom-4-methyl-pyrimidon-(6) 41
6-Chlor-5-brom-4-methyl-pyrimidin 42
6-Amino-5-brom-4-methyl-pyrimidin 43
5-Brom-pyrimidon-(4) 43
4-Chlor-5-brom-pyrimidin und 4-Amino-5-brom-pyrimidin 44
5-Amino-pyrimidon-(4) 45
5-Methylamino-pyrimidon-(4) 46

I. Darstellung von Homopurinen 46
Oxy-homoxanthin 46
1-Phenyl-oxyhomoxanthin 47
1-Methyl-oxyhomoxanthin 48
1,3-Diphenyl-oxyhomoxanthin 49
3-Methyl-oxyhomoxanthin 50
1,3-Dimethyl-oxyhomoxanthin 50
1-Phenyl-3-methyl-oxyhomoxanthin 51
6,10-Dioxy-homopurin 52
5-Formylamino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäureamid 53
2-Methyl-6,10-dioxy-homopurin 53
1-Phenyl-6,10-dioxy-homopurin 54
2-Phenyl-6,10-dioxy-homopurin 55

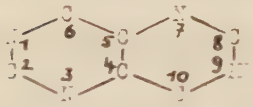
I. Messung der Ultraviolett-Absorption 56
Absorption der dargestellten Pyrimidin-4-carbonsäuren 57
Absorption der dargestellten Homopurine 58

Literaturverzeichnis 59

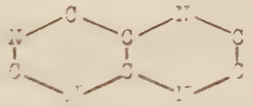
Allgemeiner Teil.

1. Einleitung und Problemstellung.

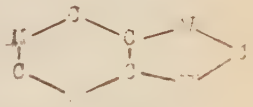
Vor fünf Jahren war P.G.FISCHER und J.ROCH (Lit. 19) die Darstellung von Verbindungen eines neuen heterocyclischen Ringsystems (I) gelungen, das dem System des Pteridins (II) isomer ist und aus zwei kondensierten Pyrimidinringen besteht. Wegen ihrer nahen chemischen und zum Teil auch pharmakologischen Verwandtschaft (Lit. 27, 34, 37) mit den Derivaten des Purins (III), von denen es sich nur durch einen Mehrgehalt an einen Kohlenstoffatom unterscheidet, wurden sie als Homopurine bezeichnet.



(I) Homopurin

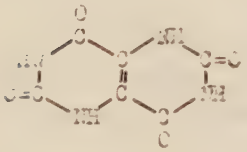


(II) Pteridin

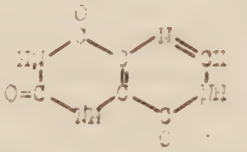


(III) Purin

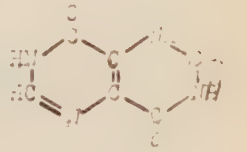
Die Bezifferung der Kernatome erfolgt in der angegebenen Weise. Von P.G.FISCHER und J.ROCH wurden 2,6,8,10-Tetraoxy-homopurin (IV) und 2,6,10-Trioxy-homopurin (V) dargestellt und in Analogie zu den entsprechenden Purinen der Einfachheit halber auch als Oxy-homo oharnsäure (IV) und Oxy-homoxanthin (V) bezeichnet.



(IV)



(V)



(VI)

Entsprechend der in der Pyrimidin- und Purinreihe üblichen Nomenclatur werden die Sauerstoffderivate des Homopurins hier zwar als Oxy-Verbindungen bezeichnet, jedoch durch Oxo-Formeln dargestellt. Ob und wie weit die Moleküle tatsächlich in der einen oder anderen Form vorliegen, soll hier nicht weiter diskutiert werden.

Im Anschluß an die oben genannte grundlegende Veröffentlichung stellten W.P.NEUMANN (Lit. 30) und R.ROTHEMUND (Lit.) eine Anzahl weiterer Homopurine dar, wobei sie als Ausgangs-

material 5-Amino-uracil-4-carbonsäure („Amino-orotsäure") (VIII) oder ihre Methylderivate verwendeten.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit sollte nun die Darstellung von Homopurinen nicht aus Aminoorotsäure, sondern aus der sauerstoffärmeren 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure (X) oder ihren Derivaten sein. Derartige Synthesen würden in eine Reihe von Homopurinen mit geringerem Oxydationsgrad führen.

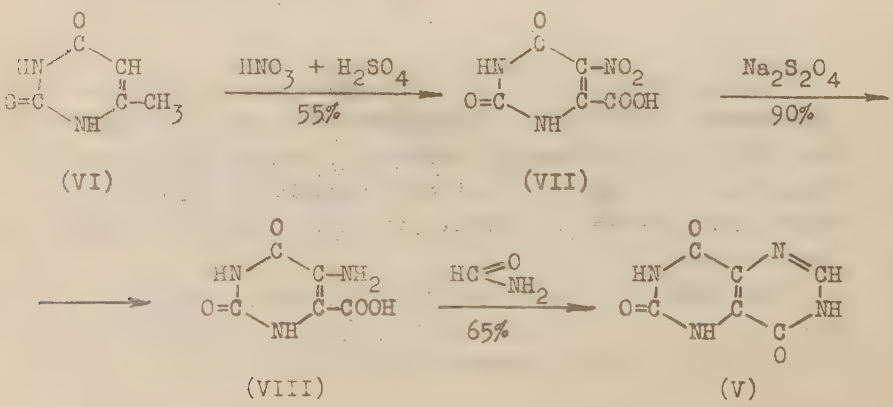
Da die genannte Aminosäure bisher noch nicht bekannt war, mußte als erstes ein Weg zu ihrer Synthese gefunden werden. Bei dieser Gelegenheit wurde eine Anzahl neuer Pyrimidinverbindungen erstmalig dargestellt.

Als Ausgangsmaterial für die Versuche zur Darstellung der gewünschten Aminosäure wurden einmal 4-Methyl-pyrimidon-(6) und zum anderen Thio-orotsäure (2-Thiouracil-4-carbonsäure) benutzt.

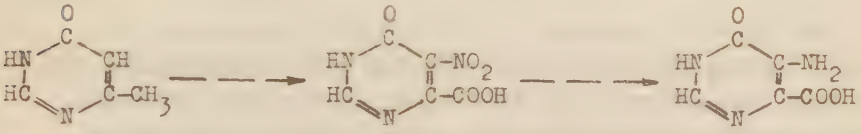
II. Synthesen von Pyrimidinen.

1.) Versuche mit 4-Methyl-pyrimidon-(6).

T.C.FISCHER und J.ROCH waren bei ihrer Darstellung des Oxy-homoxanthins (V) vom 4-Methyl-2-thiouracil (VI) ausgegangen, welches leicht in ausgezeichneter Ausbeute durch Kondensation von Acetessigester mit Thioharnstoff zugänglich ist (Lit. 1). Durch Nitrierung mit Salpeter-Schwefelsäure erhielten sie 5-Nitro-uracil-4-carbonsäure (Nitro-orotsäure) (VII), daraus durch Reduktion mit Natriumdithionit Amino-orotsäure (VIII). Diese führte beim Erhitzen mit Formamid zum Oxy-homoxanthin (V) :



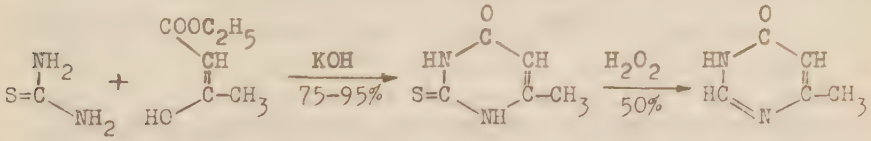
Es war naheliegend, als erstes zu versuchen, diese Synthese auch auf die Darstellung der gewünschten 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure (X) anzuwenden, wobei an Stelle des Methylthiouracils (VI) nunmehr 4-Methyl-pyrimidon-(6) (IX) zu treten hätte:



(IX) (X)

Darstellung von 4-Methyl-pyrimidon-(6).

Methylpyrimidon ist bereits auf verschiedenen Wegen dargestellt worden (Lit. 13, 18, 42). Am besten arbeitet man dabei nach der Methode von R.R.WILLIAMS, A.E.RUEHLE und J.FINKELSTEIN (Lit. 42), welche durch Entschwefelung von 4-Methyl-2-thiouracil (VI) mit 12 %iger Wasserstoffperoxydlösung Methylpyrimidon erhielten. Methylthiouracil selbst ist sehr bequem in ausgezeichneter Ausbeute zugänglich durch Kondensation von Acetessigester und Thioharnstoff mittels Pottasche oder Kalilauge (F.G.FISCHER, J.ROCH Lit. 15):

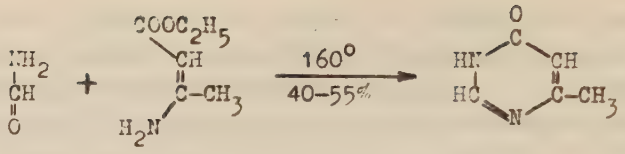


(VI) (IX)

Wird diese Entschwefelung mit Raneynickel durchgeführt, so läßt sich leicht eine Ausbeute an Methylpyrimidon von 75% erzielen, wie eigene Versuche ergaben. Infolge des hohen Verbrauches an Raneynickel ist diese Methode zwar für die Darstellung größerer Mengen unwirtschaftlich, doch zur schnellen Gewinnung kleiner Mengen besonders reinen Präparates gut geeignet.

Um eine bessere Methode zur präparativen Darstellung größerer Mengen von Methylpyrimidon zu finden, wurde die Kondensation von ß-Amino-crotonsäureäthylester mit Formamid eingehend unter-

sucht:



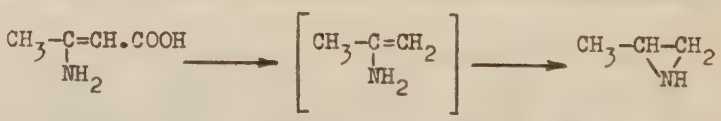
(IX)

Es zeigte sich aber, daß trotz der guten Ausbeute an Methylpyrimidon von maximal 55% sich diese Reaktion für die Praxis nicht eignet. Sie ist nämlich von der Bildung verschiedener Nebenprodukte begleitet, welche zum Teil die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches sehr erheblich erschweren. Bei dieser Reaktion konnten außer Methylpyrimidon noch folgende Nebenprodukte isoliert werden:

Propylenimin. Es entweicht schon beim Erhitzen der beiden Ausgangsstoffe zusammen mit dem freiwerdenden Alkohol. Seine Bildung ist wohl folgendermaßen zu erklären: Das bei der Kondensation nach der Gleichung

$$C_6H_{11}O_2N + HCO.NH_2 = C_5H_6ON_2 + C_2H_5OH + H_2O$$

freiwerdende Wasser wirkt auf den Aminocrotonsäureester verseifend. Die freie Aminocrotonsäure aber zerfällt bei der vorliegenden Temperatur von 160° unter Decarboxylierung in Propylenimin und CO_2:



Dabei entsteht vermutlich intermediär Propylenamin, das aber als solches nicht faßbar ist, sondern sich in das cyclische Imin umlagert.

Base $C_{12}H_{16}O_4N$ vom Fp. 72° (Struktur unbekannt).

Crotonsäureamid $CH_3-CH=CH-CO.NH_2$ vom Fp. 160°.

Verbindung $C_6H_8O_2N_2$ vom Fp. 182° (Struktur unbekannt).

Versuche zur Nitrierung von 4-Methyl-pyrimidon-(6).

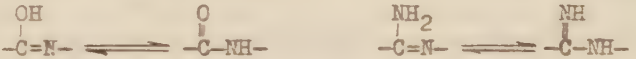
Wie schon erwähnt (S.3), sollte die Nitrierung von Methylpyrimidon zur 6-Oxy-5-nitro-pyrimidin-4-carbonsäure führen. Dies ließ sich aber nicht verwirklichen.

E.OCHIAI und Y.ITO (Lit. 31) haben auf Grund der Arbeiten von S.GABRIEL und J.COLMAN (Lit. 16-20) über Pyrimidinverbindungen zwei Regeln aufgestellt, welche sich aus dem Verhalten einer größeren Zahl von Pyrimidinen gegen Nitrierungsmittel ergeben:

a) Pyrimidinderivate sind im allgemeinen in 5-Stellung nitrierbar, wenn die Stellungen 2 und 6 von Oxy- (bzw. Oxo-) oder Amino- (bzw. Imino-)Gruppen besetzt sind.

b) Sie sind in 5-Stellung nicht nitrierbar, wenn die 2-Stellung mit H, Alkyl oder Halogen besetzt ist, ungeachtet einer Oxy- oder Aminogruppe in Stellung 6.

Der wesentliche Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen von Substituenten besteht darin, daß bei H, Alkyl oder Halogen keine Tautomerie möglich ist, im Falle der Oxy- bzw. Aminogruppe aber schon:



Weiterhin gibt es eine beträchtliche Zahl von Beweisen dafür, daß der Pyrimidinkern nur schwach aromatischen Charakter besitzt (L.F.CAVALIERI und A.BENDICH, Lit. 8). So entstehen zum Beispiel bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf viele Aminopyrimidine nicht die Diazoverbindungen (bzw. Diazoniumsalze), sondern wie bei aliphatischen Aminen die Oxy-Verbindungen. Auch die Reaktion mit Halogen ist nicht typisch für aromatisches Verhalten. So entsteht z.B. beim Behandeln von 4-Methyluracil mit Bromwasser 5,5-Dibrom-4-oxy-4-methyl-hydrouracil (Lit. 4). Weiterhin lassen sich Halogenatome am Pyrimidinkern vielfach schon mittels siedenden Wassers, verd. Laugen oder Ammoniak durch -OH bzw. $-NH_2$ ersetzen. Der aromatische Charakter des Pyrimidinkernes ist sogar so gering, daß in besonderen Fällen (Lit. 21) Salpetersäure unter Addition ($HO-NO_2$) an die C(4)=C(5)-Doppelbindung zu reagieren vermag.

Aus all dem läßt sich schließen, daß eine direkte Nitrierung von 4-Methyl-pyrimidon-(6) in 5-Stellung unter gleichzeitiger Oxydation der Methylgruppe zur Carboxylgruppe nicht zu erwarten ist. Diese Vermutung wurde durch Versuche bestätigt. Bei Anwendung milder Bedingungen wurde das Molekül nicht angegriffen. Man erhielt die Ausgangssubstanz ganz oder teilweise in Form ihres Nitrates wieder zurück. Nach längerer Einwirkung

rauchender Salpetersäure der Dichte 1,48 bei 100° konnte in geringer Ausbeute eine Verbindung von der Zusammensetzung $C_8H_{12}O_5N_4$ isoliert werden. Durch katalytische Hydrierung dieses Produktes wurde eine gut kristallisierende Substanz erhalten, deren Elementaranalyse die Formel $C_6H_8ON_2$ ergab. (In beiden Fällen wurde die Struktur nicht ermittelt.)

Wurden die Reaktionsbedingungen bei der Nitrierung noch weiter verschärft, so ließen sich keine definierten Produkte mehr erhalten. Lediglich Oxalsäure konnte als Abbauprodukt des Methylpyrimidons nachgewiesen werden.

Einwirkung von Oxydationsmitteln auf Methylpyrimidon.

Es ist schon verschiedentlich bei Methylpyrimidinen gelungen, die CH_3-Gruppen durch Oxydation in Carboxylgruppen überzuführen:

4-Methylpyrimidin ⟶ Pyrimidin-4-carbonsäure (Lit. 16)

4,6-Dimethylpyrimidin ⟶ Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure (Lit. 1)

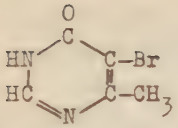
4,5-Dimethylpyrimidin ⟶ 5-Methyl-pyrimidin-4-carbonsäure (Lit. 36)

4-Methyluracil ⟶ Uracil-4-carbonsäure (Orotsäure) (Lit. 6)

Als Oxydationsmittel dienten dabei Kalimpermanganat oder auch Kaliumferricyanid. 4-Methyl-pyrimidon-(6) wird jedoch in kalter alkalischer oder neutraler wässeriger Lösung durch $KMnO_4$ nur sehr langsam angegriffen. Schneller verschwindet die Permanganatfarbe beim Erhitzen auf dem Wasserbad oder in essigsaurer Lösung. In allen Fällen tritt jedoch Zerstörung des Moleküls ein. Von den entstandenen Oxydationsprodukten konnte nur Oxalsäure nachgewiesen werden. Milder wirkende Oxydationsmittel wie $K_2Cr_2O_7$ oder $K_3Fe(CN)_6$ greifen nicht an. Die gesuchte 6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäure konnte aber auf anderem Wege, nämlich durch Entschwefelung von Thioorotsäure, bequem in guter Ausbeute dargestellt werden.(s.S.9).

Bromierung von 4-Methyl-pyrimidon-(6).

Methylpyrimidon läßt sich leicht in Chloroform bromieren. Dabei fällt zuerst das Hydrobromid des 5-Brom-4-methyl-pyrimi-



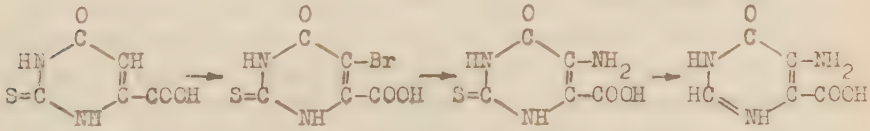
(XI)

don-(6) (XI) aus, welches sich durch Neutralisieren der wässerigen Lösung mit Ammoniak in die freie Bromverbindung überführen läßt. Versuche, die Methylgruppe zum Carboxyl zu oxydieren, blieben hier gleichfalls erfolglos. Auch die Anwendung von rote rauchender Salpetersäure - analog der Oxydation von 5-Brom-4-methyl-uracil zur 4-Carbonsäure nach R.BEHREND (Lit. - führte nicht zum Ziel.

Die Versuche mit Methylpyrimidon haben also gezeigt, daß für die Synthese der 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure ein anderer Weg gesucht werden muß.

2.) Versuche mit Thioorotsäure.

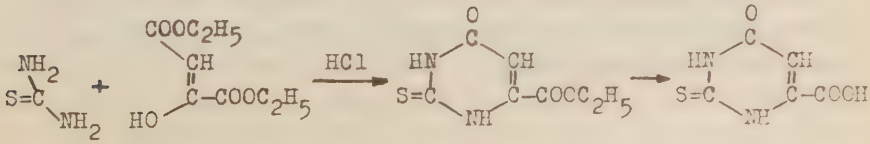
Die Versuche mit Thioorotsäure (XII) bzw. ihrem Ester wurden in der Erwartung durchgeführt, durch Bromierung eine 5-Brom-thioorotsäure zu erhalten. Diese sollte mit Ammoniak in eine 5-Amino-thioorotsäure übergeführt werden, aus welcher dann ihrerseits durch Entschwefelung mit Raneynickel oder Wasserstoffperoxyd die gesuchte Aminosäure (X) dargestellt werden sollte :



(XII) (X)

Darstellung von Thioorotsäure.

Thioorotsäure läßt sich nach M.BACHSTEZ (Lit. 2) darstellen durch Kondensation von Oxalessigester mit Thioharnstoff und anschließende Verseifung des entstandenen Thioorotsäureesters mit alkoholischer Kalilauge :



BACHSTEZ erzielte dabei eine Ausbeute zwischen 12 und 21 %. In der vorliegenden Arbeit gelang es durch geringfügige Änderung der Versuchsbedingungen, die Ausbeute auf 56% zu erhöhen.

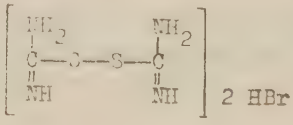
Eine weitere Methode zur Darstellung von Thioorotsäure wurde von T.B.JOHNSON und Mitarb. angegeben (Lit. 22-25). Sie führte, ausgehend von Dichloressigsäure, über fünf Stufen zum Ziel. Da sie jedoch ziemlich umständlich ist, wurde im folgenden die Methode von BACHSTEZ in der verbesserten Form vorgezogen.

Einwirkung von Brom auf Thioorotsäure.

Erhitzt man eine Suspension von Thioorotsäure in halbkonzentrierter Essigsäure auf dem Wasserbad und fügt langsam eine Lösung von Brom in Eisessig zu, so bildet sich eine schwefelfreie, rein weiße Bromverbindung der Zusammensetzung $C_5H_4O_5N_2Br$. Ihre stark saure Reaktion läßt eine Carbonsäure vermuten. Der Schwefel wurde bei der Reaktion als H_2SO_4 abgespalten. Eine Strukturaufklärung wurde nicht durchgeführt.

Einwirkung von Brom auf Thioorotsäure-äthylester.

Erwartungsgemäß sollte sich der Ester der Thioorotsäure leichter bromieren lassen als die freie Säure, denn der Einfluß der Estergruppe ist wesentlich verschieden von dem einer freien Carboxylgruppe. Bei der Einwirkung von Brom auf eine Lösung von Thioorotsäureester in Eisessig wurde aber eine Verbindung der Zusammensetzung $C_2H_8N_4Br_2S_2$ erhalten. Sie ist identisch mit dem von A.CLAUS (Lit. 11) als „Bromsulfoharnstoff" bezeichneten Produkt der Oxydation von Thioharnstoff mit Brom :

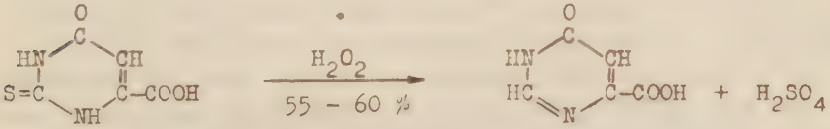


Thioorotsäureester wird also durch Brom wieder unter Bildung von Thioharnstoff gespalten, wobei sich letzterer weiter zu Bromsulfoharnstoff umsetzt.

3.) Synthese der 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure und ihrer Derivate.

Als Ausgangsmaterial diente die 6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäure (XIII). Diese war bereits früher durch E.CHERBULIEZ und K.N.STAVRITCH (Lit. 10) durch Oxydation von Methylenasparagin mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung dargestellt worden. Abgesehen davon, daß Methylenasparagin selbst schon sehr umständlich darzustellen ist (Lit. 35), beträgt die Ausbeute bei der genannten Reaktion nur 3% der Theorie. Für präparative Zwecke ist diese Methode demnach denkbar ungeeignet.

Es gelang jedoch, 6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäure (XIII) aus Thioorotsäure (XII) durch Entschwefelung mit Raneynickel (Ausbeute 65 - 70 %) oder einfacher noch mittels 15%iger Wasserstoffperoxydlösung (Ausbeute 55 - 60 %) auf bequeme Weise in beliebigen Mengen darzustellen :



(XII) (XIII)

Die auf diesem Wege erhaltene Säure ist außerdem sehr rein im Gegensatz zu dem von CHERBULIEZ erhaltenen Produkt.

Die Entschwefelung mit Wasserstoffperoxyd muß in saurer Lösung durchgeführt werden, denn in alkalischem Medium wird lediglich die Thiogruppe durch die Oxygruppe ersetzt. Darauf beruht eine präparative Methode zur Darstellung von Uracil-4-carbonsäure (Orotsäure) nach R.KITAMURA (Lit. 26). Orotsäure entsteht auch in saurer Lösung in geringer Menge als schwer lösliches Nebenprodukt, welches sich aber leicht abtrennen läßt.

Es war beabsichtigt, die 6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäure (XIII) in 5-Stellung zu bromieren und dann das Brom durch die Aminogruppe auszutauschen. Bei den entsprechenden Versuchen wurde aber festgestellt, daß sich diese Carbonsäure nicht direkt mit Brom umsetzen läßt. Die Einwirkung von NaOBr bei -5° führte zwar zur 5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure (XVI) (zuerst dargestellt durch E.CHERBULIEZ und K.STAVRITCH durch Einwirkung von NaOBr auf

Methylenasparagin, Lit. 10), doch betrug die Ausbeute nur 20%.

Geht man aber vom Äthyl- bzw. Methylester (XIV) der Oxy-pyrimidin-carbonsäure aus, so führt die Reaktion mit Brom in Äthanol bzw. Methanol leicht und in guter Ausbeute (73%) zum entsprechenden Ester (XV) der in 5-Stellung bromierten Säure. Es ist dabei nicht nötig, den Ester der Oxy-pyrimidin-carbonsäure zu isolieren. Es genügt, wenn in die Suspension von Oxy-pyrimidin-carbonsäure in Methanol kurze Zeit trockener Chlorwasserstoff eingeleitet wird. Bei Zusatz der berechneten Menge Brom wird die freie Säure nicht angegriffen, der bereits gebildete Ester aber sehr rasch bromiert. Die dadurch bedingte Verschiebung des Estergleichgewichtes bewirkt, daß sich die Oxy-pyrimidin-carbonsäure in wenigen Minuten vollständig unter Esterbildung und Überführung in den bromierten Ester löst.

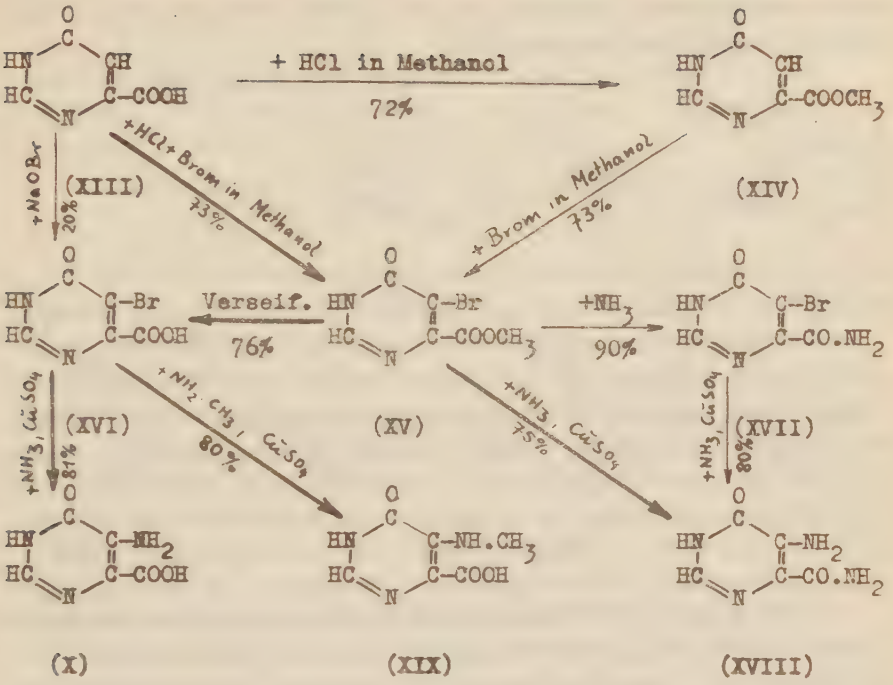
Durch saure oder alkalische Verseifung des bromierten Esters wurde die freie 5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure (XVI) erhalten.

Bei den Versuchen zur Einführung der Aminogruppe in 5-Stellung zeigte sich, daß das Bromatom sehr fest an das C(5)-Atom gebunden ist. Selbst durch Einwirkung von flüssigem Ammoniak bei 100° konnte es nicht abgespalten werden. Erst bei 24-stündigem Erhitzen auf 100° mit flüssigem Ammoniak im Autoklaven unter Zusatz von Kupfersulfat oder Kupferbronce als Katalysator ließ sich das Brom durch die Aminogruppe ersetzen. Auf diese Weise gelang es, die gesuchte 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure (X) mit einer Ausbeute von 81 % darzustellen.

Die Einführung der 5-ständigen Aminogruppe kann man auch bereits beim Ester der 5-Brom-carbonsäure (XV) vornehmen. Man erhält dann das Amid (XVIII) der Aminosäure. Unterläßt man aber hierbei den Kupferzusatz, so bildet sich lediglich das Amid (XVII) der 5-Brom-carbonsäure.

An Stelle des Ammoniaks kann man auch eine 40%ige Lösung von Methylamin verwenden. Auch hier ist die Gegenwart von Kupfer für das Gelingen der Reaktion unbedingt erforderlich. Es bildet sich beim Erhitzen im Autoklaven auf 100° die 5-Methylamino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure (XIX) mit einer Ausbeute von 80 %.

Die folgende Übersicht soll den Gang der geschilderten Synthesen nochmals kurz wiedergeben :

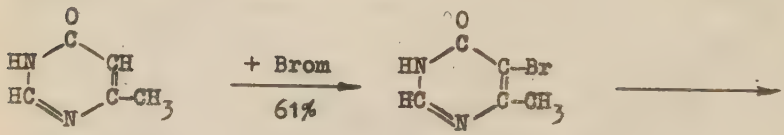


4.) Synthesen weiterer Pyrimidinverbindungen.

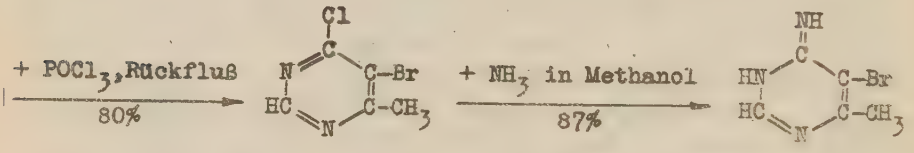
Im Zusammenhang mit dem geglückten Austausch von Brom gegen die Aminogruppe bei der oben beschriebenen Synthese interessierte nun die Frage, ob auch andere 5-Brom-pyrimidine diese Reaktion mit flüssigem Ammoniak in Gegenwart von Kupfer geben. Zu diesem Zweck wurde eine Anzahl von 5-Brom-pyrimidinen teils erstmalig dargestellt, teils auf neuem Wege gewonnen und auf ihre Reaktionen hin untersucht.

Durch Bromierung von 4-Methyl-pyrimidon-(6) wurde, wie bereits beschrieben (S.6), 5-Brom-4-methyl-pyrimidon-(6) (XI) erhalten. Dieses setzt sich bereits durch kurzes Kochen am Rückfluß mit Phosphoroxychlorid um. Man erhält dabei 6-Chlor-5-brom-4-methyl-pyrimidin (XX), eine weiche, fettige, mit Wasserdampf destillierbare Verbindung. Durch mehrstündiges Erhitzen mit methanolischem Ammoniak läßt sich das Chlor durch die Aminogruppe ersetzen. Man erhält 6-Amino-5-brom-4-methyl-pyrimidin (XXI) in einer Ausbeute von 87%. (Diese bereits bekannte Verbindung wurde

von S.GABRIEL und J.COLMAN (Lit. 18) durch Bromieren von 6-Amino-4-methyl-pyrimidin dargestellt.)

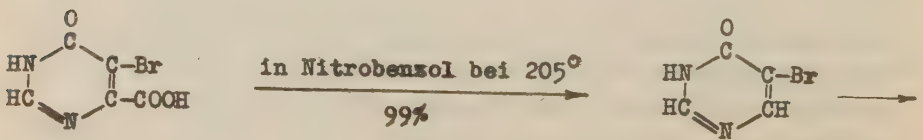


(IX) (XI)

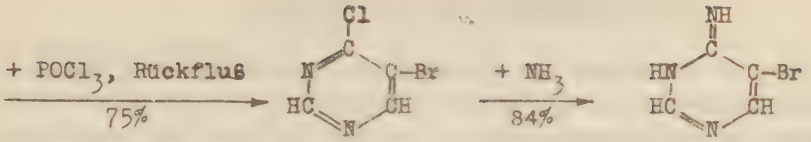


(XX) (XXI)

Eine andere Reaktionsfolge wurde von 5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure (XVI) ausgehend durchgeführt. Diese Carbonsäure decarboxyliert beim Erhitzen in Nitrobenzol (als Verdünnungsmittel) auf ca 205°. Man erhält dabei in fast quantitativer Ausbeute bereits ziemlich reines 5-Brom-pyrimidon-(4) (XXII), eine Verbindung, die bereits früher von E.CHERBULIEZ und K.N.STAVRITCH (Lit. 10) dargestellt worden ist. Das gleiche gilt für die Darstellung des 4-Chlor-5-brom-pyrimidins (XXIII), welches durch Kochen von 5-Brom-pyrimidon-(4) mit Phosphoroxychlorid am Rückfluß gewonnen wurde. Es bildet ein aromatisch riechendes Öl, welches sich leicht durch Wasserdampfdestillation reinigen läßt. Beim Erhitzen mit methanolischem Ammoniak erhält man daraus das bisher nicht beschriebene 4-Amino-5-brom-pyrimidin (XXIV), eine leicht durch Sublimation zu reinigende, gut kristallisierende Substanz :



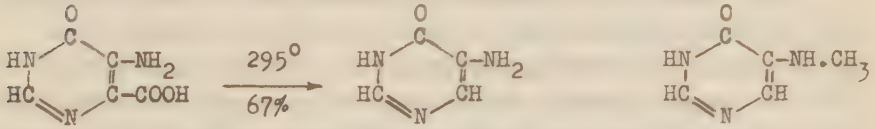
(XVI) (XXII)



(XXIII) (XXIV)

Mit den nach den geschilderten Methoden dargestellten Brompyrimidinen wurden nun Versuche angestellt, ähnlich der Bildung von 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure auch hier das Brom durch die Aminogruppe auszutauschen. Das Bromatom erwies sich jedoch als so fest gebunden, daß in allen Fällen die beabsichtigte Wirkung ausblieb. Daraus folgt, daß für den Ersatz eines in 5-Stellung am Pyrimidinkern befindlichen Bromatoms durch die Aminogruppe unbedingt der Einfluß einer benachbarten Carboxylgruppe (oder eines anderen Substituenten von ähnlicher aktivierender Wirkung) notwendig ist. Es ist auch bisher noch kein Fall bekannt, der dieser Feststellung widersprechen würde.

Die Darstellung einer der gesuchten Aminoverbindungen gelang aber auf dem Wege über die Decarboxylierung der oben genannten Aminosäure (X). Erhitzt man diese Verbindung in einem geeigneten Verdünnungsmittel (Dibenzyläther, Triphenylmethan u.a.) bis zu ihrem Zersetzungspunkt, so bildet sich unter Kohlendioxydabspaltung 5-Amino-pyrimidon-(4) (XXV) mit einer Ausbeute von 67%. Diese Verbindung ist bisher noch nicht beschrieben worden.



(X) (XXV) (XXVI)

In analoger Weise erhält man aus 5-Methylamino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure (XIX) durch Decarboxylierung in Zimtsäureäthylester bei 267° 5-Methylamino-pyrimidon-(4) (XXVI) mit einer Ausbeute von 76%. Beide Verbindungen sind leicht in Wasser löslich und geben gut kristallisierende, schwer lösliche Pikrate.

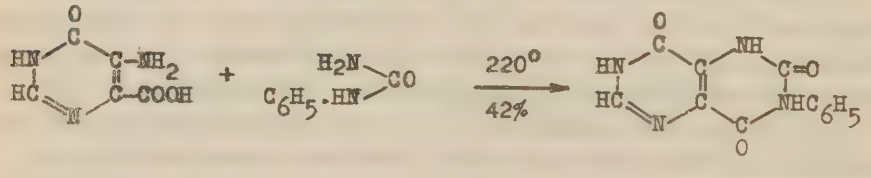
III. Synthesen von Homopurinen.

Für die Synthesen von Homopurinen erwies sich die dargestellte 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure in gleicher Weise geeignet wie die Aminocorotsäure. Je nach der Wahl des Reaktionspartners konnten mit ihr Derivate des Oxy-homoxanthins (V) oder des 6,10-Dioxy-homopurins (XXIX) dargestellt werden.

1.) Oxy-homoxanthin und seine Derivate.

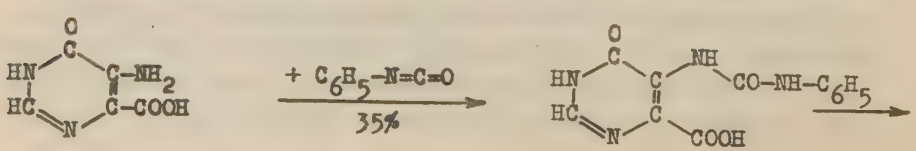
Für die Darstellung von Oxyhomoxanthinen geeignete Reaktionspartner sind Harnstoff, substituierte Harnstoffe, Cyansäure und Isocyanate.

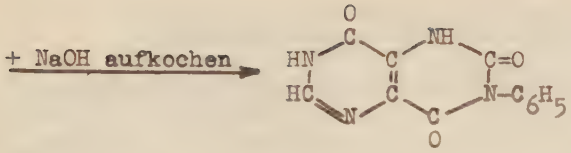
Die Reaktion mit Harnstoff und seinen Derivaten wird so ausgeführt, daß man den Harnstoff in 4 bis 10-fachem molaren Überschuß mit 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure (X) auf etwa 220° erhitzt. Die Ausbeuten betragen dabei 35 – 60 %. Als Beispiel sei die Kondensation mit Phenylharnstoff aufgeführt, die in 42%iger Ausbeute 1-Phenyl-oxyhomoxanthin (XXVII) liefert :



(X) (XXVII)

Unter erheblich milderen Bedingungen tritt bereits die Reaktion mit Cyansäure bzw. Isocyanaten ein. Es bildet sich nämlich schon in wässeriger Lösung die 5-Ureido-verbindung (XXVIII) der Aminosäure, welche dann beim kurzen Aufkochen der alkalischen Lösung unter Wasserabspaltung den Ring zum Homopurin schließt. Mit Phenylisocyanat erhält man z.B. das gleiche Reaktionsprodukt wie bei der oben beschriebenen Kondensation mit Phenylharnstoff, nämlich 1-Phenyl-oxyhomoxanthin (XXVII) :





(XXVII)

Die Konstitution der beschriebenen Oxyhomoxanthine ergibt sich im allgemeinen ohne weiteres aus der Synthese. Bei der Kondensation von 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure mit Dimethylharnstoff könnte die entstandene Monomethylverbindung entweder 1-Methyl- oder 3-Methyl-oxyhomoxanthin sein. Die Konstitution ergibt sich aber daraus, daß es nicht identisch ist mit dem durch Kondensation von 5-Methylamino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure mit Cyansäure gebildeten 3-Methyl-oxyhomoxanthin. Es kann sich also bei dem fraglichen Derivat nur um 1-Methyl-oxyhomoxanthin handeln. Beim Kondensationsprodukt mit Phenylharnstoff geht die Konstitution des gebildeten Phenyl-oxyhomoxanthins daraus hervor, daß es in allen Eigenschaften - speziell der UV-Absorption - mit dem durch Reaktion mit Phenylisocyanat gewonnenen 1-Phenyl-oxyhomoxanthin völlig übereinstimmt.

Im allgemeinen ist der Aminstickstoff der Aminosäure am Aufbau des neuen Pyrimidinringes beteiligt. Gleichgültig, ob man die Aminosäure mit mono- oder disubstituierten Harnstoffen, Isocyanaten oder Amidinen umsetzt, regelmäßig findet sich der N-Substituent des Reaktionspartners ausschließlich in 1-Stellung wieder, falls er nicht - wie z.B. teilweise bei monosubstituierten Harnstoffen - ganz ausgetreten ist (s.Lit. 7, 30, 33).

Eine Ausnahme von dieser Regel konnte bei der Kondensation der 5-Amino-carbonsäure mit Diphenylharnstoff beobachtet werden. Hierbei bildet sich nämlich 1,3-Diphenyl-oxyhomoxanthin. Der Grund dafür dürfte in den anderen Reaktionsbedingungen zu suchen sein. Die Kondensation erfolgte nämlich nicht bei 220°, sondern bei einer Temperatur von ca 250°, bei welcher die Aminosäure in die Schmelze von Diphenylharnstoff (Fp.235°) eingetragen wurde.

Von den beschriebenen Derivaten des Oxyhomoxanthins sind 1-Methyl- und 1,3-Dimethyl-oxyhomoxanthin bereits von W.P.NEUMANN (Lit.30) durch Kondensation von 1-Methyl- bzw. 1,3-Dimethyl-aminoorotsäure mit Formamid dargestellt worden.

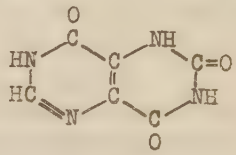
Eine Zusammenstellung der durchgeführten Synthesen von Derivaten des Oxyhomoxanthins findet sich auf der folgenden Seite.

Tabelle 1.

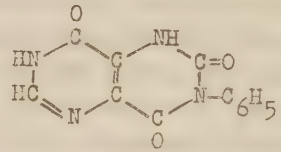
Dargestellte Derivate des Oxy-homoxanthins.

A. Kondensation von 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure mit

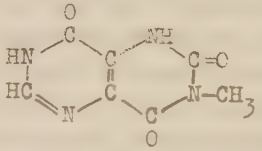
Cyansäure ——— 60% →
Harnstoff ——— 58% →



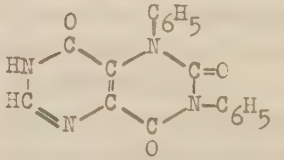
Phenylisocyanat ——— 35% →
Phenylharnstoff ——— 42% →



Dimethylharnstoff ——— 30% →

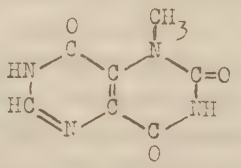


Diphenylharnstoff ——— 42% →

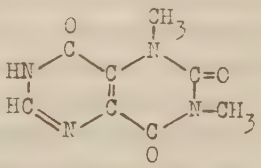


B. Kondensation von 5-Methylamino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure mit

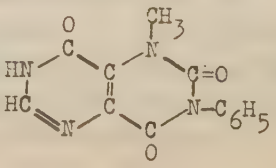
Cyansäure ——— 41% →



Dimethylharnstoff ——— 44% →

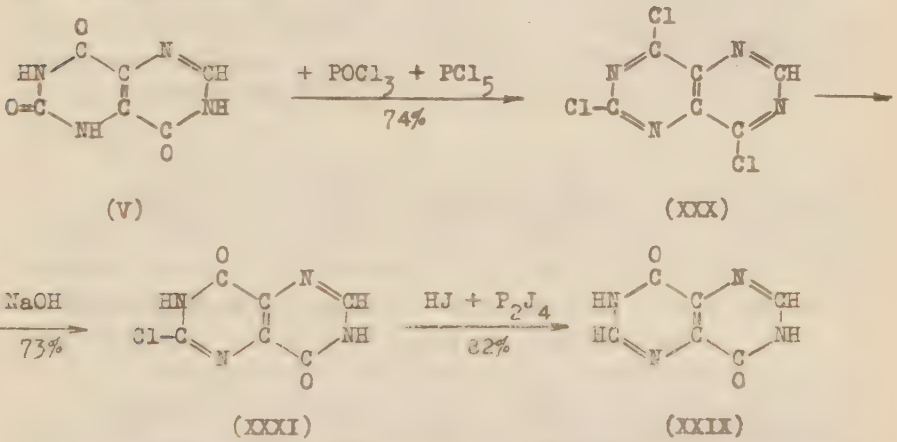


Phenylharnstoff ——— 48% →



2.) 6,10-Dioxy-homopurin und seine Derivate.

6,10-Dioxy-homopurin (XXIX) wurde bereits von W.P.NEUMANN (Lit. 30) dargestellt durch Chlorierung von Oxyhomoxanthin (V), Verseifung des entstandenen 2,6,10-Trichlor-homopurins (XXX) mit verd. Natronlauge zu 2-Chlor-6,10-dioxy-homopurin (XXXI) und Entfernung des restlichen Chloratoms durch Jodwasserstoffsäure und Phosphorjodür :



(V) (XXX) (XXXI) (XXIX)

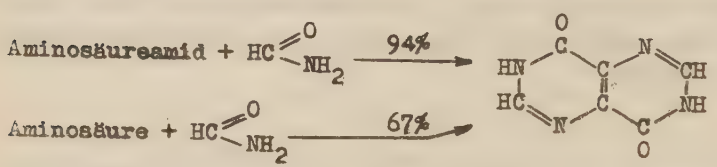
Dioxy-homopurin ist nun, wie in dieser Arbeit festgestellt wurde, leicht in befriedigender Ausbeute zugänglich durch Kondensation von 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure mit Formamid (s.Tabelle 2 auf der folgenden Seite). Verwendet man an Stelle der freien Aminosäure deren Amid, so läßt sich die Ausbeute sogar noch erheblich verbessern. Sie beträgt dann 94%. Das auf diesem Wege dargestellte Präparat stimmt in seinen Eigenschaften völlig mit den Angaben von NEUMANN überein.

Die Darstellung substituierter Dioxy-homopurine gelingt durch Kondensation der 5-Amino-carbonsäure mit Amidinen. Die Konstitution der so erhaltenen Verbindungen ergibt sich zwangsläufig aus der Art der zur Umsetzung verwendeten Reaktionspartner. Mit unsubstituierten Amidinen (z.B.Acetamidin, Benzamidin) erhält man in 2-Stellung substituierte Homopurine. Bei N-substituierten Amidinen (z.B. N,N'-Diphenyl-formamidin) führt die Kondensation zu Dioxy-homopurinen, welche in 1-Stellung substituiert sind. Die Ausbeuten sind befriedigend. Sie betragen je nach der thermischen Stabilität des verwendeten Amidins zwischen 55 und 70%.

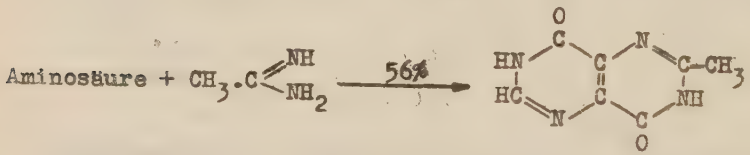
Tabelle 2.

Dargestellte Derivate des 6,10-Dioxy-homopurins.

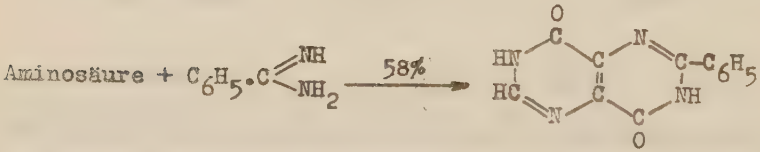
(Kondensation mit 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure)



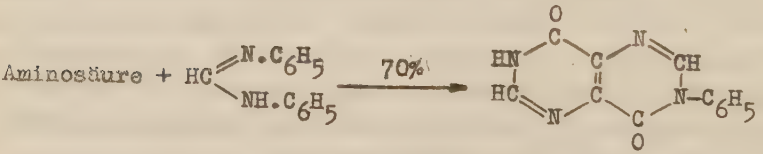
6,10-Dioxy-homopurin



2-Methyl-dioxy-homopurin



2-Phenyl-dioxy-homopurin



1-Phenyl-dioxy-homopurin

3.) Eigenschaften der dargestellten Homopurine.

Alle dargestellten Homopurine sind farblose, kristalline Substanzen. Ihre thermische Stabilität ist sehr groß. Sie verändern sich erst beim Erhitzen über 300°. Besonders beständig sind die Dioxy-homopurine, welche alle mindestens bis 340° unverändert bleiben. 1-Phenyl-dioxy-homopurin kann sogar bei 340° und 0,05 Torr sublimiert werden. Meist zeigen die Homopurine

keinen scharfen Schmelz- oder Zersetzungspunkt, sondern zersetzen sich beim Erhitzen langsam unter Dunkelfärbung ohne zu schmelzen (vergl. Experimenteller Teil!).

Einige der dargestellten Homopurine kristallisieren mit Kristallwasser (meist 0,5 Mol), welches auch bei 100-138°/0,5 Torr über P_2O_5 nicht abgegeben wird. Auffällig und merkwürdig ist der hohe Gehalt von 3 H_2O beim 1,3-Diphenyl-oxyhomoxanthin.

Die Homopurine bilden vielfach gut kristallisierende Kupfer- und Silbersalze. Man stellt diese am einfachsten dar, indem man die ammoniakalische Lösung der betreffenden Substanz mit einer ammoniakalischen Kupfersulfat- oder Silbernitratlösung versetzt.

In den üblichen organischen Lösungsmitteln sind die Homopurine praktisch unlöslich. In kaltem Wasser ist die Löslichkeit durchwegs sehr gering, doch lassen sich viele der dargestellten Derivate aus siedendem Wasser umkristallisieren. In konz.Schwefelsäure und konz. Salzsäure lösen sie sich leicht und fallen beim Verdünnen mit Wasser wieder unverändert aus.

Alle Homopurinderivate (außer Dioxy-homopurin) werden von verd. Ammoniak und Alkalihydroxydlösungen leicht gelöst. Die aromatisch substituierten Homopurine werden jedoch nur schwer benetzt und brauchen daher längere Zeit, um in Lösung zu gehen. Die in Wasser besonders schwer löslichen Verbindungen lassen sich vielfach leicht in Form ihrer Alkalisalze isolieren.

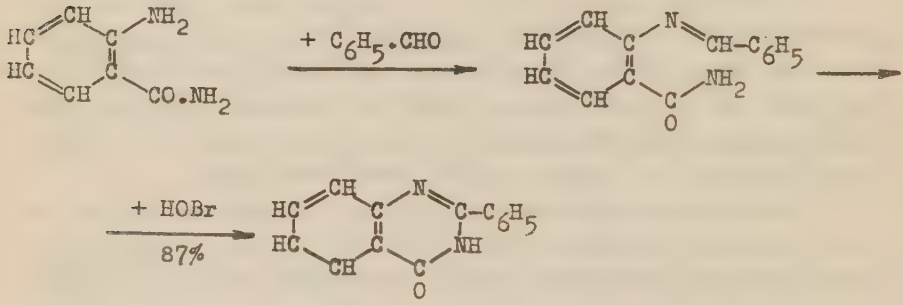
Sehr charakteristisch für die dargestellten Homopurine ist ihre starke Fluoreszenz im ultravioletten Licht. Inammoniakalischer oder ätzalkalischer Lösung ist die Fluoreszenz intensiv violettblau, lediglich beim 1-Phenyl-dioxy-homopurin nur sehr schwach violett. Teilweise ist die Fluoreszenz bereits im diffusen Tageslicht deutlich erkennbar (z.B. bei 1-Phenyl-, 1-Methyl- und 3-Methyl-oxyhomoxanthin).

4.) Weitere Versuche zur Darstellung von Homopurinen.

Es lag nahe, an Stelle des Formamids andere Säureamide zur Kondensation mit 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure heranzuziehen. Diesbezügliche Versuche wurden angestellt mit Acetamid, Benzamid, Oxalsäurediamid und Oxamidsäureäthylester. In keinem Falle trat ein Ringschluß zum Homopurin ein. Auch ein Zusatz von Essigsäureanhydrid erwies sich als zwecklos.

Gleichfalls erfolglos waren Kondensationsversuche mit Guanidin, Dicyandiamid, Benzonitril, Cyanacetamid, Benzamidoxim, Semicarbacid und Thioacetamid.

Eine erfolgversprechende Methode zur Synthese von Homopurinen schien auch der Weg über die Schiffschen Basen des 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäureamids zu sein. Nach einer von E.WOLF (Lit. 44) zur Darstellung von kondensierten Pyrimidonen ausgearbeiteten Methode reagieren o-Amino-carbonsäureamide als primäre Amine mit Aldehyden zu Schiffschen Basen, welche sich ihrerseits zu Pyrimidonen dehydrieren lassen. Am Beispiel der Synthese des 2-Phenyl-chinazolons sei dies näher erläutert:



Eine Anwendung dieser eleganten Methode auf die Darstellung von Homopurinen scheiterte daran, daß sich weder 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäureamid, noch Aminoorotsäureamid mit Aldehyden zu einer Schiffschen Base umsetzen ließ.

IV. Untersuchung der Ultraviolett-Absorption.

Zur genaueren Charakterisierung der dargestellten Oxy-pyrimidin-carbonsäuren und Homopurine wurden ihre UV-Absorptionsspektren aufgenommen. In den bisher bekannten Homopurinen ist es die Gruppierung O=C-C=C-C=O, die als Hauptchromophor die Absorption im Vergleich zur Harnsäure (Hauptchromophor -C=C-C=O, s.Lit. 8, 9) nach größeren Wellenlängen hin verschiebt und bis ins nahe Ultraviolett vorrücken läßt (F.G.FISCHER, W.P. NEUMANN, Lit. 14).

Auch bei den im Verlaufe dieser Arbeit dargestellten Oxy-pyrimidin-carbonsäuren und Homopurinen ist die Gruppe O=C-C=C-C=C Hauptchromophor. Demgegenüber üben andere Gruppen im Molekül einen geringeren Einfluß auf das Absorptionsspektrum aus, wie aus einem Vergleich der gemessenen Kurven hervorgeht. Daher ist es auch nicht weiter verwunderlich, wenn die Absorptionskurven der Oxy-pyrimidin-carbonsäuren mit denen der Homopurine eine beträchtliche Ähnlichkeit zeigen.

Bei den Derivaten des Oxy-homoxanthins zeigt sich, daß bei 1,3-disubstituierten Homopurinen die Absorption im Vergleich zum Oxyhomoxanthin beträchtlich nach violett hin verschoben wird. Bei 1-substituierten Derivaten ist dagegen eine merkliche Rotverschiebung zu beobachten. 3-Methyl-oxyhomoxanthin hingegen gleicht in seiner Absorption ziemlich dem Oxyhomoxanthin.

Man erkennt drei starke Absorptionsbanden bei etwa 220-233, 260-275 und 320-344 mμ (s.Tabelle 4 S.58) Dies stimmt überein mit den Untersuchungen von MENSCHICK und Mitarb. (Lit. 28), welche die UV-Absorption zahlreicher α,β-ungesättigter Carbonylverbindungen untersucht haben, aus denen hervorgeht, daß das System -C=C-C=O neben einer schwächeren Bande bei 320 mμ eine stärkere bei 220-260 mμ verursacht.

Besonders auffällig ist die hohe Extinktion bei 1,3-Diphenyl-oxyhomoxanthin, welche gleichzeitig mit einer Violettverschiebung verbunden ist. Noch deutlicher zeigt sich letzterer Effekt beim 1-Phenyl-3-methyl-oxyhomoxanthin, wo die Verschiebung nach kürzeren Wellenlängen hin bereits rund 80 mμ beträgt.

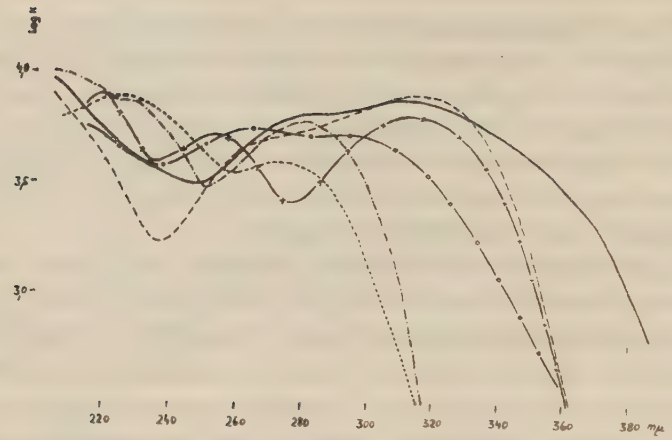


Abb.1.

6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäure in Wasser
5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure in Wasser
5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure in Wasser
desgl. in 0,1 n Natronlauge
5-Methylamino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure in W.
desgl. in 0,1 n Natronlauge

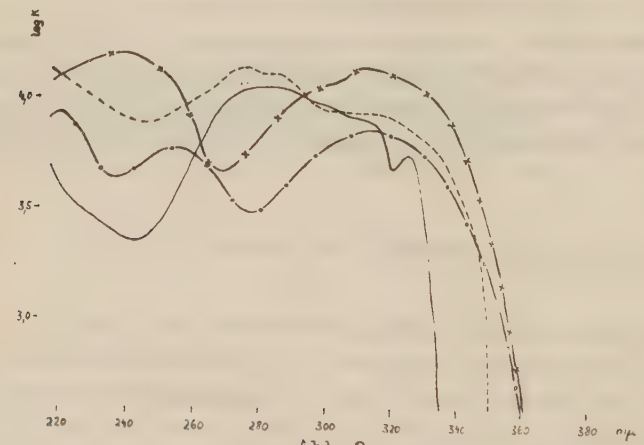


Abb.2.

6,10-Dioxy-homopurin in NaOH
1-Phenyl-6,10-dioxy-homopurin in NaOH
2-Methyl-6,10-dioxy-homopurin "
2-Phenyl-6,10-dioxy-homopurin "

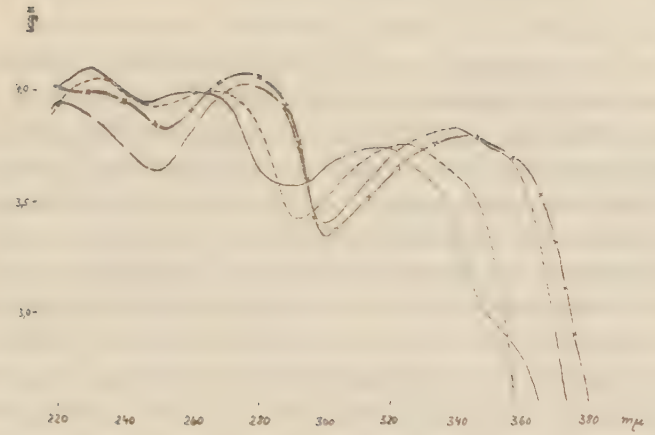


Abb.3.

——————— Oxy-homoxanthin
— —— —— — 1-Methyl-oxyhomoxanthin
- - - - - - - - - - - - 3-Methyl-oxyhomoxanthin
— x — x — x — 1-Phenyl-oxyhomoxanthin

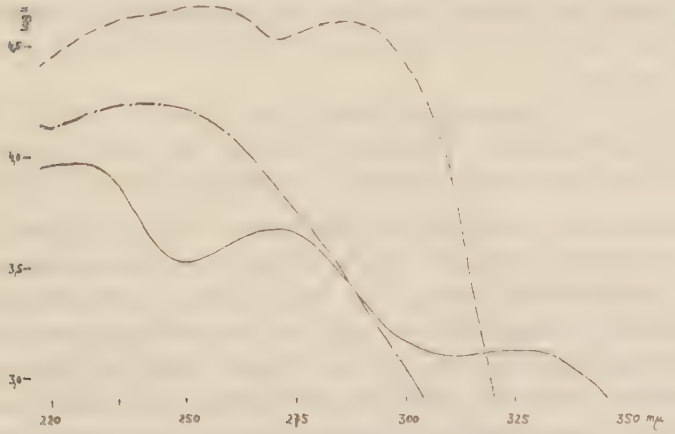


Abb.4.

— · — · — · — 1-Phenyl-3-methyl-oxyhomoxanthin
——————— 1,3-Dimethyl-oxyhomoxanthin
— — — — — — 1,3-Diphenyl-oxyhomoxanthin

V. Zusammenfassung.

1.) Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese von Homopurinen, welche im Gegensatz zu den bisher dargestellten Verbindungen dieses noch nicht lange bekannten Heterocyclus einer niedrigeren Oxydationsstufe angehören. Ähnlich wie in der Purinreihe der Sauerstoffgehalt in der Reihenfolge Harnsäure, Xanthin, Hypoxanthin abnimmt, sollten nun Verbindungen synthetisiert werden, die sich nicht von der Oxyhomoharnsäure, sondern vom Oxyhomoxanthin und 6,10-Dioxy-homopurin ableiten.

Als Ausgangsmaterial sollte 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure dienen. Auf die Synthese dieser bisher noch nicht beschriebenen Aminosäure war der erste Teil der Arbeit ausgerichtet.

2.) Die Synthese der genannten Aminosäure gelang ausgehend von Thio-orotsäure in vier Stufen. Durch Entschwefelung wurde die 6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäure erhalten. Diese wurde durch Veresterung und Bromierung in den Ester der 5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure übergeführt. Nach Verseifung zur freien Carbonsäure konnte durch Umsetzung mit Ammoniak in Gegenwart eines Katalysators die gesuchte 5-Aminosäure in guter Ausbeute erhalten werden.

An Stelle des Ammoniaks können auch primäre aliphatische Amine, z.B. Methylamin, verwendet werden. Man erhält dann in analoger Weise die entsprechenden 5-Alkylamino-carbonsäuren.

3.) Es interessierte die Frage, ob auch andere in 5-Stellung bromierte Pyrimidine zu dieser Reaktion mit Ammoniak befähigt sind. Zu diesem Zweck wurde eine Anzahl von 5-Brom-pyrimidinen teils erstmalig dargestellt, teils auf neuem Wege erhalten. Es zeigte sich jedoch, daß für den Ersatz eines in 5-Stellung befindlichen Bromatoms durch die Aminogruppe unbedingt der Einfluß einer benachbarten Carboxylgruppe (oder eines anderen Substituenten von ähnlich aktivierender Wirkung) notwendig ist.

4.) Derivate des Oxy-homoxanthins ließen sich darstellen durch Kondensation der Aminosäure mit mono- oder disubstituierten Harnstoffen und Isocyanaten. Dabei wurden im allgemeinen stets in 1-Stellung substituierte Oxy-homoxanthine erhalten. Die

Einführung von Substituenten in 3-Stellung gelang dadurch, daß an Stelle der Aminosäure bei der Kondensation deren 5-Alkylaminoderivate Verwendung fanden. Im einzelnen wurden folgende Reaktionen untersucht:

Durch Umsetzung der 5-Amino-carbonsäure mit Cyansäure, Harnstoff, Phenylisocyanat, Phenylharnstoff, Dimethylharnstoff und Diphenylharnstoff ließen sich Oxy-homoxanthin, 1-Phenyl-, 1-Methyl- und 1,3-Diphenyl-oxyhomoxanthin darstellen.

Die Kondensation der 5-Methylamino-carbonsäure mit Cyansäure, Harnstoff, Dimethylharnstoff und Phenylharnstoff ermöglichte die Synthese von 3-Methyl-, 1,3-Dimethyl- und 1-Phenyl-3-methyl-oxyhomoxanthin.

5.) Die Darstellung von 6,10-Dioxy-homopurin erfolgte durch Kondensation der 5-Amino-carbonsäure oder ihres Amids mit Formamid. Derivate dieser Verbindung ließen sich durch Umsetzung mit Amidinen synthetisieren. Als Beispiele wurden die Reaktionen mit Acetamidin, Benzamidin und N,N'-Diphenyl-formamidin untersucht, welche zur Darstellung von 2-Methyl-, 2-Phenyl- und 1-Phenyl-dioxyhomopurin führten.

6.) Zur Charakterisierung der dargestellten Pyrimidin-carbonsäuren und Homopurine wurden ihre UV-Absorptionsspektren gemessen.

Experimenteller Teil.

I. Darstellung von Pyrimidinen.

4-Methyl-pyrimidon-(6).

Man erwärmt ein Gemisch aus 400 cm^3 35%igem Wasserstoffperoxyd und 700 cm^3 Wasser auf 70° und fügt unter Rühren 142 g (1 Mol) 4-Methyl-2-thiouracil (dargestellt nach Lit. 15) in kleinen Portionen zu. Die Temperatur hält man durch Kühlen zwischen 70 und 80°. Wenn sich alles eingetragene Methylthiouracil aufgelöst hat, filtriert man von dem in Flocken ausgeschiedenen Schwefel ab und dampft die schwefelsaure Lösung im Vacuum auf etwa 1/4 ihres ursprünglichen Volumens ein. Dann wird die bei der Reaktion entstandene Schwefelsäure mit Soda neutralisiert, das ausgeschiedene Natriumsulfat abfiltriert und die Lösung auf dem Wasserbad im Vacuum zum Sirup eingedickt. Man verdünnt mit Methanol, saugt vom Natriumsulfat ab, destilliert aus der schwach rotbraun gefärbten Lösung das Methanol wieder ab, schließlich zusammen mit dem noch vorhandenen Wasser im Vacuum bei 100°. Wenn die braune Masse zähflüssig ist und dicke Blasen wirft, extrahiert man sie durch mehrmaliges Auskochen mit Toluol am Rückfluß. Die Ausbeute an Methylpyrimidon beträgt 62 g (= 56% der Theorie). Das noch gelb gefärbte Produkt wird durch Umkristallisation aus Essigester unter Verwendung von Tierkohle oder besser noch durch Sublimation im Hochvacuum bei 100 - 110° und darauffolgende Umkristallisation gereinigt.

Methylpyrimidon kristallisiert aus Essigester oder Benzol in flach zugespitzten Nadeln vom Fp. 148 - 149°. Es ist sehr leicht löslich in Methanol, Chloroform und Wasser, löslich in Essigester, Benzol, Toluol. In kaltem Äther und Aceton ist es schwerlöslich, in Petroläther praktisch unlöslich.

Das Chlorhydrat erhält man, wenn man die Lösung von Methylpyrimidon in Methanol mit dem doppelten Volumen Äther versetzt und so lange trockenen Chlorwasserstoff einleitet, bis sich kein Niederschlag mehr abscheidet. Durch Umkristallisation aus Methanol erhält man Nadeln, die sich ab 140° gelb färben und bei 148° unter Zersetzung schmelzen. In Wasser tritt Hydrolyse ein, so daß die freie Salzsäure titriert werden kann :

0,3450 g verbrauchten 23,4 cm^3 0,1 n NaOH.

$C_5H_6ON_2.HCl$ ber. M = 146,5; gef. 147,1.

(Als Indikator wurde ein Gemisch von Bromkresolgrün und Methylrot verwendet, das bei p_H 4–6 scharf erkennbar umschlägt.)

Zur Darstellung des Nitrats löst man Methylpyrimidon unter lebhaftem Rühren in gut gekühlter rauchender Salpetersäure der Dichte 1,48 und gießt die gelbe Lösung vorsichtig in Äther, den man mit Kältemischung kühlt. Nach kurzem Stehen saugt man den weißen, flockigen Niederschlag ab, wäscht mit Äther nach und kristallisiert aus wenig Methanol um. Man erhält auf diese Weise das Nitrat in Form farbloser, beiderseits zugespitzter Prismen oder Nadeln. Beim Erhitzen der Kristalle tritt ab 140° Gelbfärbung und bei 149° Zersetzung ein. Bei längerem Erhitzen auf etwa 140° zersetzt sich das Nitrat unter Verpuffung. Die Titration der wässerigen Lösung (Mischindikator Bromkresolgrün–Methylr...) ergab folgende Werte :

0,3704 g verbrauchten 21,3 cm^3 0,1 n NaOH.

$C_5H_6ON_2.HNO_3$ ber. M = 173,0; gef. 173,9.

Die Entschwefelung des Methylthiouracils kann auch mit Raneynickel erfolgen: In eine wässerige Suspension von 5 g Methylthiouracil trägt man eine Aufschlämmung von 50 g feuchtem Raneynickel in 100 cm^3 Wasser ein. Das Gemisch wird auf dem Wasserbad längere Zeit erwärmt, bis sich alles Methylthiouracil gelöst hat. Nach Beendigung der anfangs ziemlich lebhaften Wasserstoffentwicklung wird die Lösung filtriert, zur Trockne eingedampft und der feste Rückstand durch Umkristallisieren aus Essigester oder Benzol gereinigt. Die Ausbeute beträgt 2,8 g (= 75% der Theorie).

Kondensation von β-Amino-crotonsäureäthylester mit Formamid.

129 g (1 Mol) β-Amino-crotonsäureäthylester (Darstellung nach A.MICHAELIS, Lit. 29, aus Acetessigester und Ammoniak) werden mit 225 g (5 Mol) Formamid 40 Stunden am absteigenden Kühler auf 160° erhitzt. Dabei ist ein Zusatz von Siedesteinchen zweckmäßig, denn das langsam entweichende Gemisch aus Äthanol und Propylenimin kann zu unangenehmen Siedeverzügen Anlaß geben. Das Destillat wird in einer Vorlage aufgefangen. Gleichzeitig

schlägt sich im Kühler polymeres, weißes Propylenimin nieder.

Das Reaktionsgemisch wird nun einer Vacuumdestillation unterworfen. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Formamids wird die rotbraune, zähe Flüssigkeit noch heiß in einen Säbelkolben umgefüllt. Die beim weiteren Verlauf der Destillation auftretenden sehr heftigen Siedeverzüge können durch Zusatz von etwas Glaswolle gemildert werden. Nach einem Vorlauf von Formamid destilliert Methylpyrimidon über, vermischt mit den nachstehend näher beschriebenen Nebenprodukten. Die gelbe, zähflüssige, schwer kristallisierende Hauptfraktion (ca 55–60 g) wird einer zweiten Destillation unterworfen. Nach Umkristallisation aus Essigester erhält man ein Produkt, welches bei etwa 115° schmilzt.

Zur Darstellung von schmelzpunktreinem 4-Methyl-pyrimidon-(6) muß man noch etwa 4 –5 mal abwechselnd destillieren (Kp_{12} 195 – 200°) und unter Verwendung von Tierkohle aus Benzol oder Essigester umkristallisieren. Man erhält so Nadeln vom Fp. 148,5°.

Die Bildung von Methylpyrimidon ist von der Entstehung verschiedener Nebenprodukte begleitet :

1.) Propylenimin. Diese heftig ammoniakalisch riechende Base destilliert im Verlaufe der Kondensation langsam zusammen mit Äthanol aus dem Reaktionsgemisch ab. Gleichzeitig schlägt sich im Kühler ein weißes, kristallines Sublimat nieder, das aus polymerem Propylenimin besteht. Dieses ist an der Luft haltbar, während sich die monomere Base vom Kp. 63–64° im Laufe weniger Tage zu einer angenehm riechenden Flüssigkeit verändert. Das weiße Sublimat steht mit seinem Monomeren im Gleichgewicht, was der auch nach langem Lagern stets vorhandene charakteristische Geruch der freien Base beweist. Das weiße Polymerisat ist als solches in den üblichen organischen und anorganischen Lösungsmitteln unlöslich, es geht aber z.B. in Wasser oder Methanol langsam als monomeres Propylenimin in Lösung.

2.) Base $C_{12}H_{16}O_4N$ vom Fp. 72°. Sie läßt sich leicht aus dem Reaktionsgemisch isolieren, indem man dieses einer Wasserdampfdestillation unterwirft. Bei der oben beschriebenen Aufarbeitung durch Vacuumdestillation geht sie im Vorlauf über und läßt sich vom Formamid durch Eingießen in viel Wasser trennen. Es entsteht dabei eine dicke, milchige Trübung, die sich nach längerem Stehen zu kleinen, seidig glänzenden Nadeln zusammenballt.

Diese Base ist unzersetzt destillierbar. In Wasser oder Alkalien ist sie praktisch unlöslich, leicht dagegen löslich in verd. Mineralsäuren und Methanol. Konzentrierte Mineralsäuren greifen auch in der Hitze nicht an, desgl. Chlor, Brom und alkalische Permanganatlösung. Mit Permanganat in Eisessig tritt in der Kälte langsam, in der Wärme schnell Oxydation ein. Zur Darstellung einer Analysenprobe wurde die Substanz dreimal in wenig Methanol gelöst und mit viel Wasser wieder ausgefällt.

5,017 mg Subst.: 11,275 mg CO_2, 3,030 mg H_2O.

2,500 mg Subst.: 0,135 cm^3 N (24°, 730 Torr).

$C_{12}H_{16}O_4N$ (238,3) ber.: C = 60,50%, H = 6,72%, N = 5,88%,

gef.: 61,31 6,76 5,96 .

3.) Crotonsäureamid vom Fp. 158 - 160° destilliert bei der Aufarbeitung des Kondensationsgemisches in nicht unbeträchtlicher Menge im Vorlauf über. Es kristallisiert aus Essigester oder Toluol in Form von Nadeln, die denen des Methylpyrimidons ziemlich ähnlich sind. Es ist leicht löslich in Wasser und Methanol, löslich in Essigester, Benzol, Toluol, sehr schwer löslich in Äther. Zur Analyse wurde die Substanz dreimal aus Toluol umkristallisiert und mit Äther gewaschen.

4,960 mg Subst.: 10,290 mg CO_2, 3,690 mg H_2O.

2,656 mg Subst.: 0,392 cm^3 N (25°, 738 Torr).

C_4H_7NO (85,1) ber.: C = 56,47%, H = 8,24%, N = 16,43%,

gef.: 56,60 8,32 16,41 .

4.) Verbindung $C_6H_8ON_2$ vom Fp. 182°. Sie geht im Nachlauf der Destillation des Reaktionsgemisches über. Aus Toluol oder Xylol kristallisiert sie in Nadeln, die denen des Methylpyrimidons sehr ähnlich sind. Sie ist sehr leicht löslich in Wasser und Methanol, löslich in Pyridin, Essigester, Benzol, Toluol, sehr schwer löslich in Äther. Die zur Analyse verwendete Probe wurde dreimal aus Toluol umkristallisiert.

4,716 mg Subst.: 10,210 mg CO_2, 2,810 mg H_2O.

2,580 mg Subst.: 0,510 cm^3 N (25°, 730 Torr).

$C_6H_8ON_2$ (124,15) ber.: C = 58,07%, H = 6,50%, N = 22,58%,

gef.: 59,06 6,67 21,74 .

Die beiden unter 3.) und 4.) beschriebenen Nebenprodukte sind es, die sich nur schwer vom Methylpyrimidon abtrennen lassen, da sie gleichfalls bei ca 200°/12 mm destillieren und sehr ähnliche Lösungseigenschaften aufweisen. Es ist daher nötig, vier- bis fünfmal hintereinander abwechselnd jeweils eine Destillation und eine Umkristallisation aus Essigester, Benzol oder Toluol unter Verwendung von Tierkohle vorzunehmen. Bei diesen Operationen sind aber stets beträchtliche Verluste nicht zu vermeiden, so daß die präparative Darstellung größerer Mengen reinen Methylpyrimidons auf diesem Wege nicht gelingt.

Die Kondensation von β-Amino-crotonsäureester mit Formamid wurde unter den verschiedensten Bedingungen durchgeführt :

Mischungsverhältnis: Das günstigste Verhältnis liegt bei einem Gemisch aus 1 Mol Aminocrotonsäureester und 5 Molen Formamid. Bei der Verwendung eines noch größeren Überschusses an Formamid läßt sich die Ausbeute an destillierbaren Reaktionsprodukten nicht mehr nennenswert verbessern. Verringert man aber die Menge des Formamids, so nimmt diese Ausbeute rasch ab. Bei einem äquimolaren Gemisch der beiden Reaktionspartner erhält man lediglich eine rote Masse, die beim Erkalten glasartig spröde wird, sich leicht pulverisieren läßt, in Wasser leicht und vollständig löslich ist, aber nicht destilliert werden kann.

Reaktionstemperatur: Die Temperatur von 160° für die Dauer von 40 Stunden erwies sich am geeignetsten. Bei 140° war die Reaktionsgeschwindigkeit der Kondensation so gering, daß auch nach 100 Stunden sich noch nicht aller Aminocrotonsäureester umgesetzt hatte. Bei 150° wurde nach 80-stündiger Dauer der Reaktion die gleiche Ausbeute gefunden, wie bei 160° schon nach nur 40 Stunden. Bei Erhöhung der Temperatur auf 170° und höher nahm die Ausbeute langsam ab zugunsten der thermischen Zersetzungsprodukte der Ausgangsstoffe. Bei der anschließenden Aufarbeitung durch Vacuumdestillation nahm die Menge des dunklen, harzigen Kolbenrückstandes ständig zu, je höher die Kondensationstemperatur gewählt worden war.

Kondensationsmittel: Dem Kondensationsansatz wurden versuchsweise Zinkchlorid, Kaliumhydroxyd oder Salzsäure in geringer Menge zugesetzt, es konnte aber kein Einfluß auf Reaktionsgeschwindigkeit oder Ausbeute beobachtet werden.

Reaktion von 4-Methyl-pyrimidon-(6) mit Salpetersäure.

3 g Methylpyrimidon werden unter ständigem Rühren in 15 cm^3 eisgekühlter rauchender Salpetersäure (D = 1,48) gelöst. Die Reaktionslösung wird vorsichtig in einen auf 100° erhitzten Kolben eingetropft, wobei sich lebhaft Stickoxyd entwickelt. Auf dem Wasserbad engt man nun den Kolbeninhalt zu sirupartiger Konsistenz ein und gießt in wenig Essigester. Der dabei entstehende Niederschlag wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält lange, feine Nadeln, die bei 169 – 170° unter lebhafter Zersetzung schmelzen. Zur Analyse wurde die Substanz dreimal mit Tierkohle aus Methanol umkristallisiert und bei 110°, 0,6 Torr getrocknet.

5,113 mg Subst.: 7,370 mg CO_2, 2,210 mg H_2O.

2,106 mg Subst.: 0,419 cm^3 N (24,5°, 738 Torr).

$C_8H_{14}O_5N_4$ (244,2) ber.: C = 39,34%, H = 4,92%, N = 22,95%,

gef.: 39,32 4,48 22,16 .

Bemerkung: Das Eindampfen der salpetersauren Lösung muß rechtzeitig abgebrochen werden, da bei dem Versuch, zur Trockne einzudampfen, meist lebhafte, plötzliche Zersetzung eintritt.

Die oben beschriebene unbekannte Verbindung wurde zur näheren Untersuchung katalytisch hydriert:

5 g der Substanz wurden in Methanol gelöst und mit Raney-nickel (Darst. nach Lit. 38) im Autoklaven bei 20°, 80 at hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Die mit einer Ausbeute von 2 g erhaltene Verbindung kristallisiert in feinen, verfilzten Nadeln, welche bei 195 – 197° unter Zersetzung schmelzen. Die Substanz ist in Wasser und Methanol leicht löslich. Zur Analyse wurde die Verbindung durch Sublimation im Hochvacuum gereinigt.

5,113 mg Subst.: 10,980 mg CO_2, 2,990 mg H_2O.

2,377 mg Subst.: 0,485 cm^3 N (25,5°, 739 Torr).

$C_6H_8ON_2$ (124,1) ber.: C = 58,10%, H = 6,45%, N = 22,63%,

gef.: 58,62 6,54 22,68 .

Thio-orotsäure (6-Oxy-2-thio-pyrimidin-4-carbonsäure).

Ein Gemisch aus 94 g (0,5 Mol) Oxalessigester (Darstellung nach W.WISLICENUS, Lit. 43), 40 g feingepulvertem Thioharnstoff und 2,5 g Ammoniumrhodanid wird mit 50 cm^3 absolutem Alkohol übergossen. Unter lebhaftem Rühren mit einem kräftigen Glasrührer setzt man 2,5 cm^3 konz. Salzsäure zu. Bereits etwa 40 Sekunden nach dem Säurezusatz beginnt die flockige Abscheidung des Thioorotsäureesters. Das mechanische Rühren und Durchkneten des Kondensationsbreies wird bis 5 Minuten nach dem Ansäuern fortgesetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch zugedeckt und bleibt über Nacht stehen. Die so erhaltene feste, weiße Masse wird in kleinen Teilen unter lebhaftem Rühren in eine Lösung von 100 g Kaliumhydroxyd in 500 cm^3 Methanol eingetragen. Der entstandene dicke, gelbe Brei wird nun eine Stunde auf dem Wasserbad am Rückfluß erhitzt, wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und vorsichtig in kleinen Portionen mit konz. HCl angesäuert. Die mit viel KCl verunreinigte rohe Thioorotsäure wird abfiltriert, zur Reinigung mit 500 cm^3 Wasser aufgekocht, heiß abgesaugt und so vom größten Teil des KCl befreit. Das auf diese Weise erhaltene Produkt wird in heißem, verd. Ammoniak vollständig gelöst, mit Tierkohle aufgekocht, filtriert und mit Essigsäure angesäuert. Es kristallisiert das Ammoniumsalz der Thioorotsäure in Form gut ausgebildeter dünner Prismen aus. Die Ausbeute beträgt 46 - 53 g (49 - 56 % der Theorie).

Zur Isolierung der freien Thioorotsäure wird das Ammoniumsalz in heißem Wasser gelöst und mit Salzsäure angesäuert. Das so erhaltene, im Exsiccator über Schwefelsäure getrocknete Produkt ist hellgelb und rein.

Einwirkung von Brom auf Thio-orotsäure.

17,2 g (0,1 Mol) Thioorotsäure werden in 180 cm^3 50%iger Essigsäure suspendiert. Man fügt langsam eine Lösung von 18 g Brom in 30 cm^3 Eisessig zu, wobei Erwärmung eintritt, und erhitzt abschließend noch etwa 15 Minuten am Rückfluß. Nach Abfiltrieren und Waschen mit wenig Methanol erhält man 12 - 14 g einer Bromverbindung. Das Filtrat enthält Schwefelsäure. Durch Umkristallisation mit Tierkohle aus Wasser erhält man mikrosko-

pische Prismen, die bei 275 - 280° unter Zersetzung schmelzen. Die rein weiße Substanz ist schwefelfrei, zeigt gegen Lakmus saure Reaktion und wird durch verd. Mineralsäuren aus der wässerigen Lösung gefällt. Sie ist leicht löslich in Ammoniak und Alkalien. Zur Analyse wurde sie wiederholt aus Wasser mit Tierkohle umkristallisiert. Die Struktur wurde nicht ermittelt.

Titration : 152,3 mg Substanz verbrauchten 6,00 cm^3 0,1 n NaOH.
Äquivalentgewicht für $C_6H_4O_5N_2Br$ ber. 264, gef. 254.
(Indikator Bromkresolgrün-Methylrot.)

Analyse : 4,771 mg Subst.: 4,725 mg CO_2, 0,680 mg H_2O.
11,447 mg Subst.: 7,720 mg AgBr.
19,3 mg Subst.: 1,90 cm^3 N (23°, 747 Torr).

$C_6H_4O_5N_2Br$	ber.:	C = 27,30%,	H = 1,53%,	N = 10,61%,	Br = 30,27%,
(264,0)	gef.:	27,02	1,60	11,05	28,69 .

Thio-orotsäureäthylester.

Das bei der Darstellung der Thioorotsäure erhaltene feste weiße Reaktionsprodukt wird mit 100 cm^3 abs. Alkohol versetzt und am Rückfluß erhitzt, bis klare Lösung eingetreten ist. Der beim Abkühlen zuerst auskristallisierende Thioharnstoff (Fp.180°) wird abfiltriert. Durch wiederholtes Einengen der Lösung erhält man nach völliger Aufarbeitung der Mutterlauge 50 - 58 g des durch Verunreinigungen noch schwach gelb gefärbten Esters (bei einem Ansatz von 0,5 Mol Oxalessigester), was 48 - 58 % der Theorie entspricht. Durch Umkristallisieren aus Eisessig und Waschen mit wenig Essigester erhält man verfilzte, weiche, rein weiße Nadeln, welche scharf bei 154° schmelzen.

Einwirkung von Brom auf Thio-orotsäureäthylester.

Zu einer Lösung von 5 g Thioorotsäureester in Eisessig tropft man unter Kühlung so lange eine Lösung von Brom in Eisessig ein, bis das Reaktionsgemisch durch überschüssiges Brom gefärbt bleibt. Es kristallisiert sofort eine rein weiße Substanz aus, welche abfiltriert und mit Aceton gewaschen wird.

Die in einer Ausbeute von 5,5 g erhaltene Verbindung schmilzt unter Zersetzung bei 189 - 191°. Sie löst sich in Wasser, kann aber daraus nicht mehr zurückgewonnen werden. Mit Silbernitrat gibt die wässerige Lösung auch in der Kälte einen dicken Niederschlag von Silberbromid. Mit Ammoniak oder Alkalilauge entsteht eine dicke, gelblich-weiße Trübung, verursacht durch kolloidal ausgeschiedenen Schwefel. Zur Analyse konnte die Substanz nicht umkristallisiert werden.

4,710 mg Subst.: 1,405 mg CO_2, 1,400 mg H_2O.

? 164 mg Subst.: 0,350 cm^3 N (25°, 730 Torr).

10,037 mg Subst.: 12,080 mg AgBr.

$C_5H_8N_4Br_2S_2$ (312,1) ber.: C = 7,70%, H = 2,58%, N = 17,95%, Br = 51,22%,
gef.: 8,14 3,33 17,78 51,20 .

Die Verbindung ist identisch mit Bromsulfcharnstoff (s.S.8).

6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäure.

Man versetzt 500 cm^3 einer 15%igen Wasserstoffperoxydlösung mit 7 cm^3 konz. Schwefelsäure, erwärmt auf 75 - 80° und trägt langsam unter Kühlung und lebhaftem Rühren 94,5 g (0,5 Mol) Ammoniumsalz der Thioorotsäure in kleinen Portionen ein. Es bildet sich zuerst die gelbe Thioorotsäure, welche unter beträchtlicher Wärmeentwicklung in Lösung geht, wobei gleichzeitig ihre Farbe verschwindet. Die Temperatur darf dabei nicht über 80° ansteigen. Wenn bereits 60 g eingetragen sind, wird die Lösung abgesaugt und gekühlt. Die rasch auskristallisierende 6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäure wird abgetrennt, die Mutterlauge erneut auf 75° erwärmt und der Rest des thioorotsauren Ammoniums, wie oben beschrieben, eingetragen. Nach dem Filtrieren der heissen Lösung kristallisiert beim Erkalten eine weitere Menge der Carbonsäure in feinen Nadeln aus. Insgesamt erhält man so eine Ausbeute von 61 g (= 77 % der Theorie). Eine Aufarbeitung der Mutterlauge lohnt sich nicht.

Verwendet man die freie Thioorotsäure an Stelle ihres Ammoniumsalzes, so unterbleibt der Zusatz an Schwefelsäure. Die Ausbeute an 6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäure beträgt jedoch dann lediglich 64 %. Als schwerlösliches Nebenprodukt wird dabei eine el-

fenbeingelbe, pulvrige Substanz erhalten (s.unten!).
6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäure kristallisiert mit einem Mol Kristallwasser in Form feiner, farbloser Nadeln, welche bei 278 - 279° unter Zersetzung schmelzen. Sie ist löslich in ca 15 Teilen siedendem Wasser, schwer löslich in Alkohol. Die wässerige Lösung gibt mit Kupfer- und Silbersalzen schwerlösliche Niederschläge.
Zur Analyse wurde die wiederholt aus Wasser umkristallisierte Substanz über P_2O_5 bei 60°/0,1 Torr getrocknet :

4,836 mg Subst.: 6,730 mg CO_2, 1,670 mg H_2O.

2,392 mg Subst.: 0,392 cm^3 N (28°, 720 Torr).

$C_5H_4O_3N_2.H_2O$ (158,1) ber.: C = 37,98%, H = 3,82%, N = 17,72%,
gef.: 37,97 3,86 17,61 .

Der oben erwähnte Rückstand (0,4 g) wurde aus siedendem verd. Ammoniak umkristallisier Das so in Form von Netzsteinen erhaltene Ammoniumsalz färbt sich beim Erhitzen über 310° langsam dunkel und schmilzt unter Zersetzung bei 330 - 335°. Durch Ansäuern mit verd. Salzsäure wurde eine Verbindung erhalten, welche auf Grund ihrer Eigenschaften und ihrer Analysenwerte als Orotsäure erkannt werden konnte. Zur Analyse wurde die Verbindung zweimal mit verd. Ammoniak und Salzsäure umgefällt und bei 80°/0,6 Torr über P_2O_5 getrocknet :

4,923 mg Subst.: 6,325 mg CO_2, 1,540 mg H_2O.

2,650 mg Subst.: 0,378 cm^3 N (22,5°, 728 Torr).

$C_5H_4O_4N_2.H_2O$ (174,1) ber.: C = 34,49%, H = 3,47%, N = 16,09%,
gef.: 35,05 3,50 15,78 .

Die Entschwefelung der Thioorotsäure kann auch mit Raneynickel erfolgen: 5 g Thioorotsäure werden in 150 cm^3 verd. Ammoniak gelöst und mit etwa 14 g alkoholfeuchtem Raneynickel unter kräftigem Rühren eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Dann filtriert man das Metallpulver ab, entfernt aus der blauen Lösung das restliche Nickel durch Ammoniumsulfid und dampft zur Trockne ein. Durch Umkristallisation des Rückstandes mit Tierkohle aus Wasser erhält man 3,0 - 3,3 g Oxy-pyrimidincarbonsäure (65 - 70 % der Theorie).

6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäureäthylester.

In eine Aufschlämmung von 79 g (0,5 Mol) 6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäure in einem Liter absolutem Alkohol wird in raschem Strom trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Die Säure geht dabei langsam in Lösung. Wenn die alkoholische Lösung nahezu mit HCl gesättigt ist, erhitzt man zur Vollendung der Reaktion noch 30 Minuten am Rückfluß. Ein Teil des gebildeten Esters hat sich bereits während der Veresterung ausgeschieden. Das Reaktionsgemisch bleibt 10 - 15 Stunden zur Kristallisation im Eisschrank stehen, wobei sich die Hauptmenge des Esters in Form des Chlorhydrates abscheidet (46 g). Dieses Salz wird abgetrennt, das Filtrat im Vacuum zum Sirup eingedickt, in wenig heißem Wasser gelöst und mit einigen Tropfen Ammoniak neutralisiert. Nach längerem Stehen scheiden sich 23 g des freien Esters ab. Das oben erhaltene Chlorhydrat läßt sich leicht durch Umkristallisieren aus Wasser in den freien Ester überführen. Die Gesamtausbeute beträgt 60 g (= 72 % der Theorie).

Durch Umkristallisieren des Esters aus Äthanol erhält man sehr kleine, weiche Kristalle, die beim Erhitzen ab 225° zu sintern beginnen und bei 229 - 230° unter Zersetzung schmelzen.

5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäuremethylester.

In eine Aufschlämmung von 79 g (0,5 Mol) 6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäure in 500 cm^3 Methanol leitet man einige Minuten lang trockenen Chlorwasserstoff ein. Dabei setzt sich die Carbonsäure zum Teil in ihren Methylester um. Dann läßt man langsam 81 g Brom zutropfen, wobei vollständige Lösung eintritt. Nach mehreren Stunden wird das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbad im Vacuum auf ein Volumen von 80 - 100 cm^3 eingeengt. Nun setzt man 200 cm^3 kaltes Wasser zu, schüttelt kurze Zeit, wobei der Methylester der 5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure auskristallisiert, läßt einen halben Tag stehen und filtriert. Die Ausbeute beträgt 80 - 85 g (= 69 - 73 % der Theorie).

Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Methanol. Man erhält rhombische Blättchen, welche bei 194 - 195° unter langsam beginnender Zersetzung schmelzen. Der Ester ist in heißem Wasser leicht, in kaltem mäßig löslich.

Ohne Änderung der oben beschriebenen Methode kann man auch eine äquivalente Menge des Oxy-pyrimidin-carbonsäureesters als Ausgangsmaterial benutzen. Die Ausbeute ändert sich hierbei nicht. Da Methanol als Lösungsmittel verwendet wird, tritt bei der Bromierung des Äthylesters eine Umesterung ein.

Zur Analyse wurde die Substanz wiederholt aus Methanol umkristallisiert und bei 60°, 0,5 Torr über P_2O_5 getrocknet:

5,217 mg Subst.: 5,950 mg CO_2, 1,050 mg H_2O.

3,872 mg Subst.: 0,415 cm³ N (25°, 727 Torr).

$C_6H_5O_3N_2Br$ (233,0) ber.: C = 30,92%, H = 2,16%, N = 12,02%,

gef.: 31,12 2,25 11,74 .

5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäureäthylester.

Die Darstellung gleicht völlig der des oben beschriebenen Methylesters, wobei als Lösungsmittel Äthanol verwendet wird. Der Äthylester kristallisiert in Form glänzender Blättchen vom Fp. 156°. Er ist in kaltem Wasser schwerlöslich.

5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure.

a) Darstellung durch saure Verseifung des Methylesters.

23,3 g (0,1 Mol) 5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäuremethylester werden in 135 cm³ 2 n Salzsäure drei Stunden am Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen kristallisiert die freie Carbonsäure langsam aus. Nach halbtägigem Stehen haben sich 16 g, noch schwach gelblich, abgeschieden. Durch Einengen der Mutterlauge lassen sich weitere 1,5 – 2 g gewinnen. Die Ausbeute beträgt 74 – 76 % der Theorie. Die durch Umkristallisation aus Wasser gereinigte Säure wurde durch Titration gegen Phenolphthalein bestimmt:

169,8 mg Subst. verbrauchten 7,2 cm³ 0,1-n. NaOH.

Äquivalentgewicht für $C_5H_3O_3N_2Br.H_2O$ ber. 237,0 gef. 235,8.

b) Darstellung durch alkalische Verseifung.

23,3 g (0,1 Mol) 5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäuremethylester werden in 80 cm³ 2 n Natronlauge aufgekocht. Nach kurzer Zeit scheidet sich bereits das Natriumsalz als amorphe,

flockige Fällung aus. Man läßt noch etwa 15 Minuten bei Raumtemperatur stehen und säuert dann mit konz. Salzsäure an. Der erhaltene Niederschlag wird aus Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute an freier Carbonsäure beträgt 14 – 14,5 g (= 59–61 %).

c) Darstellung durch Einwirkung von NaOBr auf 6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäure.

Zu einer mit Eis/Kochsalz gut gekühlten Lösung von 15,8 g (0,1 Mol) 6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäure in einem Gemisch aus 120 cm^3 Wasser und 22 cm^3 5 n Natronlauge läßt man unter lebhaftem Rühren langsam eine gekühlte Lösung von 53 g Brom in 220 cm^3 5 n Natronlauge (unter Kühlung frisch bereitet) zutropfen. Die Temperatur darf dabei –4° nicht überschreiten. Anschließend läßt man die Reaktionslösung eine Stunde bei Raumtemperatur stehen und säuert dann vorsichtig mit 5 n Salzsäure an. Dabei tritt lebhafte CO_2-Entwicklung auf. Nach etwa 2 Stunden filtriert man die ausgeschiedene 5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure ab. Die Ausbeute beträgt 4,6 g (= 20 % der Theorie).

Eigenschaften: 5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure kristallisiert aus Wasser in Form von Nadeln mit 1 Mol H_2O. Sie löst sich in 12 Teilen siedendem Wasser. In Alkohol ist sie schwer-, in Äther und Benzol praktisch unlöslich. Sie schmilzt bei 206 – 208° unter Decarboxylierung. Das Kupfersalz bildet hellblaue Kristalle, welche in Wasser schwer löslich sind.

5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäureamid.

23,3 (0,1 Mol) 5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäuremethylester werden mit flüssigem Ammoniak im Autoklaven bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 24 Stunden nimmt man das rohe Säureamid in Wasser auf, dampft auf dem Wasserbad zur Trockne ein und kristallisiert mit Tierkohle aus Wasser um. Die Ausbeute beträgt 19 – 20 g (= 82 – 90 % der Theorie).

Die Reinigung erfolgt durch mehrmaliges Umkristallisieren mit Tierkohle aus Wasser. Man erhält dünne, farblose Prismen, welche bei 266 – 268° unter Zersetzung schmelzen.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 100°, 0,2 Torr getrocknet.

5,112 mg Subst.: 5,305 mg CO_2, 0,880 mg H_2O.

3,136 mg Subst.: 0,551 cm^3 N (26°, 727 Torr).

$C_5H_4O_2N_3Br$ (218,0) ber.: C = 27,54%, H = 1,85%, N = 19,27%,
gef.: 28,32 1,93 19,17 .

5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure.

23,7 g (0,1 Mol) 5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure werden mit 1,4 g krist. Kupfersulfat gut verrieben und das Gemisch unter Kühlung mit Trockeneis/Methanol in kleinen Portionen vorsichtig in etwa 100 cm^3 flüssigen Ammoniak eingetragen. Unter lebhaftem Zischen scheidet sich dabei das Ammoniumsalz ab. Nun erhitzt man den entstandenen Kristallbrei im Autoklaven 24 - 30 Stunden auf dem siedenden Wasserbad. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 200 cm^3 Wasser versetzt und zur Entfernung der Hauptmenge des Ammoniaks so lange in einem Becherglas gekocht, bis die Innentemperatur auf etwa 98° angestiegen ist. Das sich dabei abscheidende grüne, kupferhaltige Produkt (ca.2 g) wird heiß abgesaugt. Aus dem Filtrat kristallisiert langsam das Ammoniumsalz der 5-Amino-carbonsäure. Durch Lösen des so erhaltenen Salzes (13 g) in heißem Wasser und Ansäuern mit Essigsäureerhält man 11,4 g der freien Aminosäure. Das so dargestellte Produkt ist bereits sehr rein und ohne weitere Reinigung für die folgenden Umsetzungen geeignet. Durch Ansäuern der oben erhaltenen ammoniakalischen Mutterlauge mit Essigsäure lassen sich weitere 1,2 g eines weniger reinen Produktes gewinnen. Die Ausbeute beträgt 81%.

Die Aminosäure ist schwer löslich in Wasser und fast unlöslich in indifferenten organischen Lösungsmitteln. Bei langsamer Abkühlung der heißen wässerigen Lösung kristallisiert sie in Form feiner, zu Doppelpinseln vereinter Nadeln, welche ab 272° sintern und bei 278 - 280° unter Zersetzung schmelzen.

Das Ammoniumsalz kristallisiert leicht aus der ammoniakalischen Lösung in Form gut ausgebildeter, zu runden Büscheln vereinter Nadeln.

Das Natriumsalz wird erhalten, wenn man die Aminosäure in der berechneten Menge NaOH (1,55 g Subst. lösen in 5 cm^3 2 n NaOH und 20 cm^3 H_2O) in der Hitze löst und langsam auskristallisieren läßt. Man erhält dann das Salz in regelmäßigen, langen Nadeln.

In konz. Mineralsäuren ist die Aminosäure leicht löslich. Beim Verdünnen mit Wasser fällt sie unverändert wieder aus.

Die ammoniakalische oder ätzalkalische Lösung der reinen Aminosäure zeigt im gefilterten UV-Licht lebhafte violettblaue Fluoreszenz.

Zur Analyse wurde die Aminosäure über das Natriumsalz gereinigt, aus sehr viel Wasser umkristallisiert und bei 100°, 0,1 Torr über P_2O_5 getrocknet :

5,368 mg Subst.: 7,610 mg CO_2, 1,500 mg H_2O.

16,6 mg Subst.: 4,05 cm^3 N (23°, 740 Torr).

$C_5H_5O_3N_3$ (155,1) ber.: C = 38,71%, H = 3,25%, N = 27,09%,

gef.: 38,67 3,13 26,89 .

5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäureamid.

23,3 g (0,1 Mol) 5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäuremethylester werden mit 1,4 g kristallisiertem Kupfersulfat gut verrieben und das Gemisch in ca.100 cm^3 flüssigen Ammoniak unter Kühlung mit Trockeneis/Methanol vorsichtig eingetragen. Dann erhitzt man den erhaltenen Brei im Autoklaven 24 Stunden auf dem siedenden Wasserbad. Das Reaktionsgemisch wird in 150 cm^3 Wasser aufgenommen und zur Entfernung der Hauptmenge des Ammoniaks so lange gekocht, bis die Innentemperatur auf etwa 98° angestiegen ist. Nach Abfiltrieren des grünen, kupferhaltigen Rückstandes läßt man die erkaltete Lösung über Nacht zur Kristallisation stehen. Dabei scheidet sich die Hauptmenge des Aminosäure-amids in Form feiner Nadeln als Ammoniumsalz ab. Dieses wird abgesaugt, in heißem Wasser gelöst und mit Essigsäure angesäuert. Nach mehrstündigem Stehen haben sich 8,5 - 9 g des Amids als elfenbeingelbes, feinkristallines Pulver abgeschieden. Durch Zusatz von Essigsäure zu der ammoniakalischen Mutterlauge lassen sich noch weitere 2,5 g gewinnen. Die Ausbeute beträgt insgesamt 71 - 75 % der Theorie.

Beim Erhitzen färbt sich das Amid ab 335° langsam dunkel und zersetzt sich bei 349 - 350°. In kaltem Wasser und verdünnten Mineralsäuren ist die Verbindung sehr schwer löslich, in Alkohol praktisch unlöslich. In konz. Schwefel- und konz. Salzsäure löst sie sich gut, fällt aber beim Verdünnen mit Wasser wieder unverändert aus. In Ammoniak und Alkalien ist das Säureamid leicht löslich.

Zur Analyse wurde die Verbindung wiederholt aus viel Wasser mit Tierkohle umkristallisiert und bei 100°, 0,1 Torr getrocknet.

5,016 mg Subst.: 7,210 mg CO_2, 1,810 mg H_2O.

15,4 mg Subst.: 5,05 cm^3 N (23°, 740 Torr).

$C_5H_6O_2N_4$ (154,1) ber.: C = 38,96%, H = 3,90%, N = 36,36%,

gef.: 39,26 4,04 36,20 .

5-Methylamino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure.

23,8 g (0,1 Mol) 5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure werden in 100 cm^3 einer 40%igen Methylaminlösung eingetragen. Nach Zusatz von 1,4 g kristallisiertem Kupfersulfat rührt man kurz um, wobei sich eine klare, tiefblaue Lösung bildet. Diese wird 24 Stunden im Autoklaven auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die so erhaltene hellbraune, klare Reaktionslösung, die sich bei Berührung mit Luft rasch dunkel färbt, wird im Vacuum auf ein kleines Volumen eingeengt, mit 50 cm^3 Wasser aufgeschlämmt, von dem ausgeschiedenen kupferhaltigen Produkt abfiltriert und das Filtrat mit Essigsäure angesäuert. Nach zweitägigem Stehen haben sich insgesamt 13,5 g der rohen 5-Methylamino-carbonsäure in Form feiner Prismen oder Blättchen abgeschieden. Die Ausbeute beträgt 80 % der Theorie.

Zur Analyse wurde die Substanz zweimal aus der ammoniakalischen Lösung mit Essigsäure umgefällt und aus viel Wasser mit Tierkohle umkristallisiert. Die so erhaltenen elfenbeinfarbenen Blättchen schmelzen unter Zersetzung bei 262 – 264°. Die Analysenprobe wurde bei 130°, 0,1 Torr getrocknet.

4,885 mg Subst.: 7,665 mg CO_2, 1,840 mg H_2O.

14,9 mg Subst.: 3,30 cm^3 N (19°, 736 Torr).

$C_6H_7O_3N_3$ (169,14) ber.: C = 42,60%, H = 4,17%, N = 24,85%,

gef.: 42,81 4,22 24,74 .

5-Brom-4-methyl-pyrimidon-(6).

Zu einer Lösung von 11 g (0,1 Mol) 4-Methyl-pyrimidon-(6) in 110 cm^3 Chloroform läßt man unter Eiskühlung eine Lösung von

20 g Brom in 55 cm^3 Chloroform zutropfen. Es scheidet sich sogleich das Hydrobromid des 5-Brom-4-methyl-pyrimidon-(6) in öliger Form ab. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel zusammen mit dem überschüssigen Brom auf dem Wasserbad - zuletzt im Vacuum - abdestilliert. Der feste Kolbeninhalt wird am Rückfluß mit wenig Methanol gekocht, bis sich alles gelöst hat. Nach Zugabe von 5 cm^3 Aceton läßt man über Nacht zur Kristallisation stehen. Dann saugt man das rein weiße Salz ab und wäscht wiederholt mit Aceton nach. Die Ausbeute beträgt 16,5 g (= 61 % der Theorie). Die Titration des in wässeriger Lösung hydrolysierten Salzes (Indikator Bromkresolgrün + Methylrot) ergab folgende Werte: 422,7 mg Subst. verbrauchten 15,45 cm^3 0,1 n NaOH.

$C_5H_5ON_2Br.HBr$ ber. M = 270, gef. 274 .

Zur Isolierung der freien Verbindung wird das Hydrobromid lediglich in heißem Wasser gelöst und mit einigen Tropfen Ammoniak neutralisiert. Beim Abkühlen der Lösung kristallisiert das in kaltem Wasser schlecht lösliche 5-Brom-4-methyl-pyrimidon-(6) in Form farbloser Nadeln aus, die bei 219 - 220° schmelzen.

Brom-methylpyrimidon bildet mit Silbernitrat ein schwerlösliches, weißes Silbersalz, welches sich aus viel Wasser umkristallisieren läßt und in verd. Salpetersäure löslich ist.

Zur Analyse wurde die Substanz aus Wasser umkristallisiert und bei 100°, 0,1 Torr über P_2O_5 getrocknet.

5,072 mg Subst.: 5,935 mg CO_2, 1,220 mg H_2O.

18,3 mg Subst.: 2,40 cm^3 N (22°, 738 Torr).

$C_5H_5ON_2Br$ (189,0)	ber.:	C = 31,77%,	H = 2,68%,	N = 14,83%,
	gef.:	31,93	2,69	14,49 .

6-Chlor-5-brom-4-methyl-pyrimidin.

18,9 g (0,1 Mol) 5-Brom-4-methyl-pyrimidon-(6) werden mit 100 cm^3 Phosphoroxychlorid am Rückfluß gekocht (Badtemperatur 160 - 180°). Nach etwa 20 Minuten hat sich alles zu einer hellbraunen Flüssigkeit gelöst. Im Vacuum wird die Hauptmenge des $POCl_3$ abdestilliert, der Rückstand unter lebhaftem Rühren auf Eis gegossen. Dabei kristallisiert das Reaktionsprodukt in Form citronengelber Kristalle aus. Nach einigen Stunden wird abgesaugt

und im Vacuumexsiccator über Schwefelsäure getrocknet. Die Ausbeute beträgt 16,5 g (= 80% der Theorie).

Zur weiteren Reinigung wird die Verbindung einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Durch Umkristallisation des rein weißen Produktes aus wenig Methanol erhält man weiche, fettige Blättchen von schwach aromatischem Geruch, welche bei 58 - 59° schmelzen. Die Verbindung ist schwerlöslich in Wasser, löslich in Chloroform, Äther, Alkohol und verdünnten Säuren. Gegen konz. Ammoniak ist sie in der Kälte beständig. Beim Kochen mit verd. Kalilauge tritt erst nach einigen Minuten langsam Reaktion ein.

Zur Analyse wurde die Substanz zwei Tage lang über P_2O_5 bei Raumtemperatur, 0,1 Torr getrocknet :

4,767 mg Subst.: 5,010 mg CO_2, 0,970 mg H_2O.

2,671 mg Subst.: 0,330 cm^3 N (26°, 726 Torr).

$C_5H_4N_2ClBr$ (207,5) ber.: C = 28,94%, H = 1,94%, N = 13,50%,

gef.: 28,67 2,28 13,47 .

6-Amino-5-brom-4-methyl-pyrimidin.

10,4 g (0,05 Mol) 6-Chlor-5-brom-4-methyl-pyrimidin werden in eine gesättigte Lösung von Ammoniak in 150 cm^3 Methanol eingetragen und im Autoklaven drei Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft, pulverisiert, in stark verdünnter Essigsäure heiß gelöst und mit Tierkohle aufgekocht. Aus der fast farblosen Lösung kristallisiert auf Zusatz von konz. Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion 6-Amino-5-brom-4-methyl-pyrimidin aus. Die Ausbeute beträgt 8,2 g (= 87% der Theorie). Durch Umkristallisieren aus der 40-fachen Menge Wasser erhält man farblose, feine Nadeln vom Fp. 197°. Die Verbindung ist löslich in Äthanol und Aceton, schwerlöslich in Petroläther und Benzol.

5-Brom-pyrimidon-(4).

Eine Suspension von 5,9 g (0,025 Mol) 5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure in 10 cm^3 Nitrobenzol wird in einem Ölbad vorsichtig auf 210° (Badtemperatur) erhitzt. Es setzt starke CO_2-Entwicklung ein. Rasch bildet sich eine klare, honiggelbe Lösung, aus der nach beendeter Decarboxylierung beim Abkühlen

5-Brom-pyrimidon-(4) auskristallisiert. Zu der noch warmen Reaktionslösung werden 20 cm^3 Benzol zugesetzt. Nach einstündigem Stehen im Eisschrank wird die Substanz abfiltriert, zweimal mit je 5 cm^3 Benzol gewaschen und bis zum restlosen Verschwinden des Nitrobenzolgeruches bei 100° getrocknet. Die Ausbeute beträgt 4,35 g (= 99 % der Theorie).

Das so erhaltene Produkt schmilzt scharf bei 197 - 198° und ist trotz seiner geringfügigen Färbung bereits ziemlich rein. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Toluol oder Xylol erhält man farblose Blättchen. 1 g der Substanz löst sich bei Siedetemperatur in 285 cm^3 Benzol, 120 cm^3 Xylol, 16 cm^3 Wasser und 13 cm^3 Äthanol. In Pyridin und Eisessig ist Brompyrimidon leicht, in Tetrachlorkohlenstoff schwer löslich. Es bildet ein Pikrat (aus Äthanol) vom Fp. 151°, ein Hydrochlorid (aus konz. Salzsäure) vom Fp. 207°.

4-Chlor-5-brom-pyrimidin und 4-Amino-5-brom-pyrimidin.

1,75 g (0,01 Mol) 5-Brom-pyrimidon-(4) werden in 10 cm^3 Phosphoroxychlorid so lange am Rückfluß gekocht, bis alles in Lösung gegangen ist. Dies dauert etwa 10 - 15 Minuten. Dann wird im Vacuum die Hauptmenge des $POCl_3$ abdestilliert und der Rückstand unter lebhaftem Rühren auf Eis gegossen. Nach Neutralisieren mit Natriumbicarbonat wird mit Äther ausgeschüttelt, die erhaltene Lösung mit Calciumchlorid getrocknet und der Äther auf dem Wasserbad abdestilliert. Zurück bleibt 4-Chlor-5-brom-pyrimidin als aromatisch riechendes Öl, welches sich leicht durch Wasserdampfdestillation farblos und rein erhalten läßt. Zur weiteren Umsetzung mit Ammoniak ist jedoch diese Operation nicht nötig. Hierzu wird das gelbe Rohprodukt in wenig Methanol aufgenommen, mit 25 cm^3 gesättigter methanolischer Ammoniaklösung versetzt und im Autoklaven drei bis vier Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend dampft man die Lösung zur Trockne ein, löst den Rückstand in wenig siedender verdünnter Essigsäure, kocht mit Tierkohle auf, filtriert und versetzt die heiße Lösung tropfenweise mit konz. Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion. Beim Abkühlen kristallisiert 4-Amino-5-brom-pyrimidin in Form unregelmäßiger Blättchen mit meist schwalbenschwanzförmigen Enden aus. Die Ausbeute beträgt 1,1 g (= 63 % der Th.).

Zur Analyse wurde die Substanz bei 100°, 0,1 Torr sublimiert, aus viel heißem Wasser umkristallisiert und bei Raumtemperatur und 0,1 Torr zwei Tage über P_2O_5 getrocknet. Die so erhaltenen Kristalle zeigten einen Schmelzpunkt von 208°.

4,931 mg Subst.: 5,020 mg CO_2, 1,030 mg H_2O.

2,212 mg Subst.: 0,473 cm^3 N (26°, 735 Torr).

$C_4H_4N_3Br$ (174,0) ber.: C = 27,61%, H = 2,32%, N = 24,15%,

gef.: 27,78 2,34 23,62 .

5-Amino-pyrimidon-(4).

Eine Aufschlämmung von 1,55 g (0,01 Mol) 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure in 7,5 cm^3 Dibenzyläther (Kp. 295°) wird kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Dabei bildet sich unter CO_2-Entwicklung eine klare, braune Lösung. Noch heiß wird von dem dunklen, harzigen Rückstand abgegossen. Beim Erkalten kristallisiert das rohe Aminopyrimidon aus. Nach Zusatz von 10 cm^3 Äther läßt man 20 Minuten stehen, filtriert, wäscht zweimal mit je 5 cm^3 Äther und trocknet bei 100°. Die Ausbeute an braungefärbtem Rohprodukt beträgt 0,75 g (= 67 % der Theorie). Ein etwas reineres Präparat erhält man, wenn man die Decarboxylierung in Triphenylmethan bei 290 - 300° durchführt. Das so gewonnene gelbliche Produkt schmilzt bei 209 - 210°.

5-Aminopyrimidon-(4) ist sehr leicht löslich in Wasser, Eisessig und Methanol. Die Reinigung bereitet Schwierigkeiten und erfolgt zweckmäßig über das Pikrat. Dieses kristallisiert aus Wasser oder Methanol in Form von Blättchen, welche sich leicht durch Umkristallisieren reinigen lassen. In der Kälte ist das Pikrat in Wasser und Methanol schwerlöslich. Es schmilzt bei 221 - 222° unter Zersetzung.

Zur Analyse wurde das Pikrat aus Wasser umkristallisiert und bei 130°, 0,1 Torr getrocknet.

5,160 mg Subst.: 6,715 mg CO_2, 1,220 mg H_2O.

17,2 mg Subst.: 3,64 cm^3 N (16°, 755 Torr).

$C_4H_5ON_3.C_6H_3O_7N_3$ ber.: C = 35,30%, H = 2,37%, N = 24,71%,

(M = 340,2) gef.: 35,49 2,65 24,59 .

5-Methylamino-pyrimidon-(4).

Eine Suspension von 1,7 g (0,01 Mol) 5-Methylamino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure in 14 cm^3 Zimtsäureäthylester (Kp. 267°) wird zum Sieden erhitzt. Unter Aufschäumen bildet sich eine klare, rotbraune Lösung, aus der sich beim Abkühlen 5-Methylamino-pyrimidon abscheidet. Das sandgelbe Rohprodukt wird nach kurzem Stehen abgesaugt und zweimal mit je 4 cm^3 Aceton gewaschen. Die Ausbeute beträgt 0,95 g (= 76 % der Theorie). Nach Umkristallisieren aus wenig Wasser mit Tierkohle erhält man farblose, unregelmäßige, verwachsene Prismen vom Fp. 228,5°.

Zur Analyse wurde die Verbindung bei 130°/0,1 Torr getrocknet.

5,202 mg Subst.: 9,160 mg CO_2, 2,590 mg H_2O.

13,5 mg Subst.: 3,90 cm^3 N (16°, 755 Torr).

$C_5H_7ON_3$ (125,13) ber.: C = 47,99%, H = 5,64%, N = 33,58%,

gef.: 48,03 5,57 33,57 .

II. Darstellung von Homopurinen.

Oxy-homoxanthin.

a) Darstellung durch Kondensation mit Cyansäure.

In eine Lösung von 2,6 g (0,04 Mol) Natriumcyanat in 30 cm^3 Wasser werden 1,55 g (0,01 Mol) 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure eingetragen. Die Aminosäure geht dabei rasch in Lösung. Man filtriert von dem flockigen Rückstand ab und gibt tropfenweise konzentrierte Salzsäure bis zur sauren Reaktion zu. Die Lösung bleibt 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen, wird durch Zusatz von 8 n Natronlauge alkalisch gemacht, aufgekocht und mit Essigsäure angesäuert. Nach mehrtägigem Stehen haben sich 1,2 g des noch schwach gelb gefärbten rohen Oxyhomoxanthins abgeschieden (= 60 % der Theorie). Die Reinigung erfolgt durch Kochen der ammoniakalischen Lösung mit Tierkohle und Ansäuern mit Eisessig.

b) Darstellung durch Kondensation mit Harnstoff.

1,55 g (0,01 Mol) 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure werden in die auf 135 - 140° erhitzte Schmelze aus 6 g (0,1 Mol) Harnstoff eingetragen. Dann wird die Temperatur im Laufe einer halben Stunde gleichmäßig auf 210 - 220° erhöht und 10 Minuten auf dieser Höhe belassen. Noch heiß wird das Reaktionsgemisch mit 10 cm^3 Wasser versetzt, aufgekocht und filtriert. Der Rückstand wird zur Entfernung von Nebenprodukten wiederholt mit Wasser ausgekocht. Die Ausbeute an rohem Oxyhomoxanthin beträgt 1,1 g (= 58 % der Theorie).

Zur Analyse wurde das Rohprodukt über das isolierte Natriumsalz gereinigt und bei 138°, 0,5 Torr über P_2O_5 getrocknet. Die so behandelte Substanz enthält noch 0,5 Mol Kristallwasser.

4,866 mg Subst.: 6,775 mg CO_2, 1,200 mg H_2O.

14,3 mg Subst.: 3,70 cm^3 N (17°, 742 Torr).

$C_6H_4O_3N_4 \cdot 0,5\ H_2O$ (189,1) ber.: C = 38,10%, H = 2,67%, N = 29,63%,

gef.: 37,98 2,76 29,37 .

1-Phenyl-oxyhomoxanthin.

a) Darstellung durch Kondensation mit Phenylisocyanat.

1,55 g (0,01 Mol) 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure werden in der berechneten Menge verd. Natronlauge (5 cm^3 2n NaOH + 20 cm^3 Wasser) gelöst. Dann gibt man 5 g (0,042 Mol) Phenylisocyanat zu und rührt das Gemisch längere Zeit kräftig durch. Die Innentemperatur wird dabei auf 25 - 30° gehalten. Wenn sich alles Isocyanat umgesetzt hat, wird das Gemisch aufgekocht, vom schwerlöslichen Diphenylharnstoff, der als Nebenprodukt entstand, abfiltriert und das Filtrat mit Essigsäure angesäuert. Nach halbtägigem Stehen haben sich 0,9 g des Homopurins in Form langer Nadeln ausgeschieden. Die Ausbeute beträgt 35 % der Theorie.

b) Darstellung durch Kondensation mit Phenylharnstoff.

In eine Schmelze von 8,2 g (0,06 Mol) Phenylharnstoff (dargestellt nach Lit. 41) (Fp. 147°) werden bei 180 - 190° 1,55 g

(0,01 Mol) 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure eingetragen. Das so erhaltene Gemisch wird dann 30 Minuten lang auf 220° erhitzt. Dabei bildet sich ein dicker, citronengelber Brei, den man der besseren Zerteilung wegen noch heiß mit 20 cm^3 verd. Ammoniak versetzt, aufkocht und abfiltriert. Der Rückstand wird trocken pulverisiert und erneut mit 20 cm^3 verd. Ammoniak heiß extrahiert. Die vereinigten ammoniakalischen Filtrate werden kalt mit etwas Tierkohle geschüttelt, abgesaugt und mit Essigsäure angesäuert. 1-Phenyl-oxyhomoxanthin fällt als dicker Niederschlag aus. Die Ausbeute beträgt 1,1 g (= 42 % der Theorie).

Zur Analyse wurde Phenyl-oxyhomoxanthin über das isolierte Natriumsalz gereinigt. Dieses ist leicht löslich in stark verd. Natronlauge, aber schwer löslich in 5 n Natronlauge. Es wird daher am besten dargestellt, indem man das Homopurin in wenig stark verd. NaOH löst und dann festes Ätznatron zusetzt. Dabei kristallisiert das Natriumsalz in feinen, farblosen Nadeln aus.

Durch Umkristallisieren des gereinigten Homopurins aus viel Wasser erhält man prächtige lange Nadeln, welche bei 347 - 349° langsam unter Zersetzung schmelzen. Die wässerige Lösung des Natriumsalzes zeigt im gefilterten UV-Licht lebhafte violettblaue Fluoreszenz, welche bereits im zerstreuten Tageslicht schwach erkennbar ist. Nach Trocknen bei 100°, 0,1 Torr über P_2O_5 enthält die Verbindung 0,5 Mol Kristallwasser, welches sie aber beim Erhitzen im Hochvacuum auf 170° abgibt.

4,772 mg Subst.: 9,490 mg CO_2, 1,650 mg H_2O.

16,5 mg Subst.: 3,10 cm^3 N (19°, 736 Torr).

$C_{12}H_8O_3N_4 \cdot 0{,}5\ H_2O$ (265,2) ber.: C = 54,34%, H = 3,42%, N = 21,13%,

gef.: 54,26 3,87 20,99 .

1-Methyl-oxyhomoxanthin.

1,55 g (0,01 Mol) 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure werden in 10 g geschmolzenen s-Dimethylharnstoff (Darstellung nach Lit. 12) eingetragen. Man erhitzt innerhalb von 20 Minuten auf 220° (Badtemperatur), wobei sich nach kurzer Zeit eine klare, gelbliche Lösung bildet. Nachdem man die Temperatur 10 Minuten auf 220° gehalten hat, läßt man abkühlen, versetzt das Reaktionsgemisch noch warm mit 13 cm^3 Wasser und säuert mit Essigsäure an.

Das auskristallisierende 1-Methyl-oxyhomoxanthin wird nach einstündigem Stehen der Lösung abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 0,6 g (= 50 % der Theorie).

Die Reinigung erfolgt durch Lösen in der eben nötigen Menge verd. Ammoniak, Aufkochen mit Tierkohle und Ansäuern mit Essigsäure. Dabei fällt das Homopurin als mikrokristallines, rein weißes Pulver aus. Durch Umkristallisieren aus viel Wasser erhält man farblose, rautenförmige Blättchen, welche sich beim Erhitzen im Kupferblock ab 310° langsam unter Dunkelfärbung zersetzen. Die alkalische Lösung des Homopurins zeigt bereits im diffusen Tageslicht merkliche violettblaue Fluoreszenz. Nach dreistündigem Trocknen bei 100°, 0,2 Torr über P_2O_5 enthält die Substanz noch 0,5 Mol Kristallwasser, welches aber beim Erhitzen auf 170° im Vacuum rasch abgegeben wird.

3,097 mg Subst.: 7,650 mg CO_2, 1,500 mg H_2O.

17,1 mg Subst.: 4,10 cm^3 N (19°, 751 Torr).

$C_7H_6O_4N_4 \cdot 0,5\ H_2O$ ber.: C = 41,38 %, H = 3,47 %, N = 27,58 %,
M = 203,2) gef.: 40,94 3,29 27,14 .

1,3-Diphenyl-oxyhomoxanthin.

In Gemisch aus 1,7 g (0,01 Mol) 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure und 10,7 g (0,05 Mol) Diphenylharnstoff (Darst. nach Lit. 5) (Fp. 239°) wird 20 Minuten lang auf 230 - 240° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch fein pulverisiert und zweimal mit je 100 cm^3 verd. Ammoniak ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden mit Tierkohle in der Hitze entfärbt, abgesaugt und das Filtrat mit Essigsäure angesäuert. Das sehr schwer lösliche Homopurin fällt sofort in Form eines dicken Niederschlages aus. Die Ausbeute beträgt 1,6 g (42 %).

Die Reinigung erfolgt durch mehrmaliges Umfällen aus verd. Natronlauge und Essigsäure. Dabei erhält man aus sehr verdünnter Lösung das Homopurin in Form kleiner, biegsamer Nadeln.

Das Natriumsalz kristallisiert beim Abkühlen der heiß gesättigten Lösung in 5 n Natronlauge nach längerem Stehen in prächtigen langen Nadeln. Es bildet leicht übersättigte Lösungen.

Das Kaliumsalz erhält man in Form warzenförmiger Kristallkonglomerate nach mehreren Stunden aus der Lösung des Homopurins in starker Kalilauge.

Zur Analyse wurde die Verbindung über ihr Natriumsalz gereinigt und bei 140°, 0,05 Torr über P_2O_5 getrocknet. Beim Erhitzen färbt sie sich ab 300° langsam dunkel. Bei 340 - 350° zersetzt sie sich schnell, ohne zu schmelzen.

4,652 mg Subst.: 9,475 mg CO_2, 2,090 mg H_2O.

$C_{18}H_{12}O_3N_4 \cdot 3\ H_2O$ (386,4) ber.: C = 55,95%, H = 4,70%,

gef.: 55,57 5,03 .

3-Methyl-oxyhomoxanthin.

Zu einer Aufschlämmung von 1,69 g (0,01 Mol) 5-Methylamino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure in 30 cm^3 Wasser fügt man 2,6 g (0,04 Mol) festes Natriumcyanat. Dann wird die Suspension kurze Zeit unter schwachem Erwärmen geschüttelt, wobei bis auf einen flockigen Rest alles in Lösung geht. Man versetzt mit etwas Tierkohle, schüttelt kurz durch, filtriert und säuert das Filtrat mit konz. Salzsäure an. Die Lösung bleibt 30 Minuten stehen, wird dann mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht und aufgekocht. Beim Erkalten der Lösung kristallisiert das Natriumsalz des 3-Methyl-oxyhomoxanthins in Form langer, dünner Nadeln aus. Es wird abfiltriert, in wenig heißem Wasser gelöst und mit Essigsäure angesäuert. Dabei fällt das freie Homopurin bereits analysenrein in mikrokristalliner Form an. Die Ausbeute beträgt 0,8 g (= 41%).

Die reine Substanz zersetzt sich beim Erhitzen über 300° langsam unter Dunkelfärbung, ohne zu schmelzen. Die Löslichkeit in Wasser ist sehr gering. Die Analysensubstanz wurde bei 130°, 0,1 Torr getrocknet.

4,718 mg Subst.: 7,460 mg CO_2, 1,380 mg H_2O.

15,4 mg Subst.: 3,90 cm^3 N (17°, 742 Torr).

$C_7H_6O_3N_4$ (194,15) ber.: C = 43,30%, H = 3,12%, N = 28,86%,

gef.: 43,13 3,27 28,74 .

1,3-Dimethyl-oxyhomoxanthin.

In 8,8 g (0,1 Mol) geschmolzenen s-Dimethylharnstoff werden bei 120° 1,7 g (0,01 Mol) 5-Methylamino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf

220° (Badtemperatur) erhitzt. Bereits bei 190° hat sich alles zu einer klaren, honigfarbenen Lösung gelöst. Gleichzeitig entweicht Methylamin. Man behält die Temperatur von 220° noch etwa 10 Minuten bei, läßt dann etwas abkühlen und versetzt noch warm mit 10 cm^3 Wasser. Nach längerem Stehen der mit Essigsäure angesäuerten Lösung im Eisschrank haben sich insgesamt 0,95 g rohes Homopurin als schwach gelbliches Pulver abgeschieden. (Die Ausbeute beträgt 44 % der Theorie).

Die durch Umfällen aus Ammoniak mit Eisessig unter Verwendung von Tierkohle erhaltenen Kristalle sintern ab 355° und schmelzen bei 360 - 363° unter Zersetzung.

5,213 mg Subst.: 8,815 mg CO_2, 1,850 mg H_2O.

14,9 mg Subst.: 3,45 cm^3 N (17°, 758 Torr).

$C_8H_8O_3N_4$ (208,2) ber.: C = 46,15%, H = 3,87%, N = 26,92 ,

gef.: 46,13 3,97 26,86 .

1-Phenyl-3-methyl-oxyhomoxanthin.

In eine Schmelze von 8,2 g (0,06 Mol) Phenylharnstoff (Fp. 147°, Darst. nach Lit. +1) trägt man bei 180 - 190° 1,7 g (0,01 Mol) 5-Methylamino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure ein. Diese löst sich unter schwachem Schäumen zu einer gelben, klaren Schmelze. Wenn alles eingetragen ist, erhitzt man das Reaktionsgemisch 30 Minuten auf 220° und gießt dann die Schmelze noch warm in 20 cm^3 verd. Ammoniak. Man kocht auf, filtriert vom Phenylharnstoff ab und extrahiert noch ein zweitesmal durch Aufkochen mit 10 cm^3 verd. Ammoniak. Aus den vereinigten ammoniakalischen Filtraten fällt beim Abkühlen eine ölige Substanz aus, die bald zu einer festen Kristallmasse erstarrt. Diese wird abgetrennt, mit wenig verd. Essigsäure aufgekocht und heiß filtriert. Beim Erkalten der Lösung scheidet sich 1-Phenyl-3-methyl-oxyhomoxanthin als rein weiße, pulvrige Substanz ab, welche abfiltriert und mit Wasser und Aceton gewaschen wird. Durch Ansäuern der oben erhaltenen ammoniakalischen Mutterlauge mit Essigsäure erhält man nach mehrtägigem Stehen eine zweite, weniger reine Kristallfraktion.

Durch Umkristallisation aus Wasser erhält man analysenreine, feine Kristalle, welche bei 341-345° unter Zersetzung schmelzen.

Die Ausbeute beträgt insgesamt 1,35 g (= 48 % der Theorie).

Zur Analyse wurde die Substanz bei 110°, 0,5 Torr drei Stunden über P_2O_5 getrocknet. Sie enthält dann noch 0,5 Mol Kristallwasser.

4,661 mg Subst.: 9,615 mg CO_2, 1,860 mg H_2O.

20,5 mg Subst.: 3,50 cm^3 N (17°, 756 Torr).

$C_{13}H_{10}O_3N_4 \cdot 0,5\ H_2O$	ber.:	C = 55,91%,	H = 3,97%,	N = 20,07%,
(M = 279,25)	gef.:	56,28	4,47	19,75 .

6,10-Dioxy-homopurin.

4,6 g (0,03 Mol) 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäureamid werden mit 20 cm^3 Formamid versetzt und die Aufschlämmung 30 Minuten lang auf 190 - 210° erhitzt. Dabei verflüchtigt sich die Hauptmenge des Formamids unter Zersetzung und das Reaktionsgemisch bildet einen dicken, graubraunen Brei. Dieser wird noch warm mit 50 cm^3 Wasser verrührt, mit 5 cm^3 Eisessig versetzt und nach kurzem Stehen abgesaugt. Die Ausbeute an rohem 6,10-Dioxy-homopurin in Form von hellgrauem Pulver beträgt 4,6 g (= 94 %). Verwendet man zur Kondensation an Stelle ihres Amids die freie Aminosäure, so ändern sich Reaktionsverlauf und Aufarbeitung nicht. Die Ausbeute beträgt aber dann lediglich 67 % der Theorie.

Dioxy-homopurin kristallisiert wasserfrei in Form scharfkantiger Körner, die sich oberhalb 350° dunkel färben, ohne zu schmelzen. Es ist in organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich, in Wasser und verd. Mineralsäuren schwerlöslich. In konz. Schwefelsäure und konz. Salzsäure löst es sich leicht und fällt bei Zusatz von Wasser wieder unverändert aus.

Das Natriumsalz kristallisiert aus der Lösung in warmer verd. Natronlauge beim Erkalten in Form einheitlicher, flacher, langer Rechtecke aus. In heißer verd. Kalilauge ist Dioxy-homopurin sehr leicht löslich. Das in langen, farblosen Nadeln kristallisierende Kaliumsalz ist in kaltem Wasser nur mäßig löslich und zur Reinigung der Verbindung gut geeignet. In verd. Ammoniak löst sich die Verbindung nur schlecht. Durch Fällen der ammoniakalischen Lösung mit ammoniakalischer Silbernitratlösung wurde ein schwer lösliches Silbersalz in Form weißer, amorpher Flocken erhalten.

Die alkalische Lösung von Dioxy-homopurin zeigt im gefilterten UV-Licht eine leuchtende violettblaue Fluoreszenz. Diese verschwindet beim Ansäuern zum größten Teil. Die Lösungen in konz. H_2SO_4 und HCl hingegen leuchten ebenfalls wieder intensiv.

Zur Darstellung der Analysensubstanz wurde die über das Kaliumsalz gereinigte Verbindung bei 130°, 0,4 Torr getrocknet.

4,978 mg Subst.: 7,950 mg CO_2, 1,170 mg H_2O.

13,0 mg Subst.: 3,90 cm^3 N (16°, 754 Torr).

$C_6H_4O_2N_4$ (164,1) ber.: C = 43,91%, H = 2,46%, N = 34,15%,

gef.: 43,57 2,63 34,50 .

5-Formylamino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäureamid.

Beim Erhitzen von 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäureamid in Ameisensäure auf 200° erhält man das formylierte Produkt als schwerlösliches, weißes Pulver. Die durch Lösen in verd. Natronlauge und Fällen mit Salzsäure gereinigte Substanz zeigt beim Erhitzen über 350° langsame Dunkelfärbung, ohne zu schmelzen.

Zur Analyse wurde die Verbindung wiederholt umgefällt und bei 130°, 0,4 Torr über P_2O_5 getrocknet:

5,046 mg Subst.: 7,400 mg CO_2, 1,820 mg H_2O.

15,4 mg Subst.: 4,15 cm^3 N (16°, 750 Torr).

$C_6H_6O_3N_4$ (182,1) ber.: C = 39,56%, H = 3,30%, N = 30,77%,

gef.: 40,00 4,04 31,07 .

Beim Erhitzen dieser Verbindung mit Formamid auf 200° wurde in quantitativer Ausbeute 6,10-Dioxy-homopurin erhalten.

2-Methyl-6,10-dioxy-homopurin.

1,55 g (0,01 Mol) 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure werden mit 200 cm^3 wasserfreiem Pyridin einige Minuten am Rückfluß erhitzt, wobei ein Teil der Aminosäure in Lösung geht.

2,6 g (0,03 Mol) Acetamidin-chlorhydrat (Darst. Lit. [1]) werden in 100 cm^3 Pyridin suspendiert und mit 10 cm^3 kalt gesättigter Natronlauge mehrere Minuten lang geschüttelt. Dabei scheidet sich an der Gefäßwand Kochsalz ab. [illegible]

dinlösung ab, wäscht mit 30 cm^3 Pyridin nach und läßt die vereinigten Lösungen zur Trocknung 15 Stunden über Ätzkali stehen.

Die so bereitete Amidinlösung wird nun in die oben dargestellte kalte Suspension der Aminosäure filtriert und das Pyridin aus dem Reaktionsgemisch im Vacuum bei 45° abdestilliert.

Das zurückbleibende, trockene, schwach gelbe Gemisch aus Amidinsalz der Aminosäure und freiem Acetamidin wird langsam auf 150 – 160° erhitzt und ca 15 Minuten bei dieser Temperatur belassen. Dann steigert man langsam auf 220° und erhitzt 30 Minuten lang das Reaktionsgemisch auf diese Temperatur. Der dunkelbraun gefärbte Kolbeninhalt wird mit Methanol gewaschen und in verd. Ammoniak gelöst. Die rotbraune Farbe der Lösung läßt sich zum größten Teil durch wiederholtes Aufkochen mit Tierkohle beseitigen. Nach dem Ansäuern mit Essigsäure kristallisiert im Laufe eines Tages langsam das Homopurin in mikroskopisch feinen Nadelbüscheln aus. Die Ausbeute an elfenbeinfarbenem Rohprodukt beträgt 1,00 g (= 56 % der Theorie).

2-Methyl-6,10-dioxy-homopurin läßt sich aus sehr viel heißem Wasser umkristallisieren. Das Natriumsalz kristallisiert aus der Lösung in heißer verd. Natronlauge in Form von Prismen. Das Ammoniumsalz bildet unregelmäßige, zu dichten Klumpen zusammengeballte Kristallnadeln.
Reines Methyl-dioxy-homopurin kristallisiert aus Wasser in farblosen, regelmäßigen mikroskopischen Stäbchen, welche sich beim Erhitzen bis 360° nicht verändern.

Zur Analyse wurde die über ihr Natriumsalz gereinigte und aus Wasser umkristallisierte Substanz bei 130°, 0,05 Torr getrocknet:

5,100 mg Subst.: 8,775 mg CO_2, 1,700 mg H_2O.

14,2 mg Subst.: 3,90 cm^3 N (16°, 750 Torr).

$C_7H_6O_2N_4$ (178,15) ber.: C = 47,19%, H = 3,40%, N = 31,45%,

gef.: 46,93 3,73 31,67 .

1-Phenyl-6,10-dioxy-homopurin.

In einer Reibschale werden 7,8 g (0,04 Mol) N,N'-Diphenyl-Formamidin (Darst. nach Lit. 39) mit 1,55 g (0,01 Mol) 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure gut verrieben. Das so bereitete Gemisch erhitzt man nun langsam im Laufe einer halben Stunde auf 225° (Badtemperatur). Bei etwa 150° beginnt die Reaktion unter

Abscheidung von Wasser und Entwicklung von Anilin. Zur Beendigung der Reaktion wird die Temperatur noch 10 Minuten auf 225° belassen. Nach dem Erkalten löst man das erstarrte Reaktionsgemisch in heißem, verd. Ammoniak, kocht mit Tierkohle auf und säuert das Filtrat noch heiß mit Essigsäure an. Es kristallisiert 1-Phenyl-6,10-dioxy-homopurin in Form sehr feiner Nadeln aus. Zur Vervollständigung der Abscheidung läßt man über Nacht stehen. Die Ausbeute beträgt 1,7 g (= 70 % der Theorie).

Die Verbindung ist in Wasser sehr schwer löslich. Die Lösung in verd. Natronlauge färbt sich beim Erwärmen unter Bildung von Zersetzungsprodukten rasch gelb, die ammoniakalische Lösung dagegen nur langsam. Die Intensität der Fluoreszenz im gefilterten UV-Licht in alkalischer Lösung ist im Vergleich zu den übrigen hergestellten Homopurinen relativ sehr schwach.

Zur Analyse wurde die Substanz folgendermaßen gereinigt: Lösen des Rohproduktes in der eben ausreichenden Menge verd. Ammoniak und Entfernung des Ammoniaks durch längeres Kochen. Dabei erhält man feine, dünne Nadeln. Diese werden bei 240°, 0,1 Torr sublimiert, in sehr verd. Ammoniak heiß gelöst, mit Tierkohle aufgekocht und das Filtrat durch tropfenweise Zugabe von verd. Essigsäure eben angesäuert. Die so erhaltenen Nadeln enthalten nach dreistündigem Trocknen über P_2O_5 bei 100°, 0,1 Torr noch 0,5 Mol Kristallwasser, welches jedoch beim Erhitzen im Vakuum auf 170° rasch abgegeben wird.

5,068 mg Subst.: 10,805 mg CO_2, 1,630 mg H_2O.

2,284 mg Subst.: 0,475 cm³ N (27°, 735 Torr).

$C_{12}H_8O_2N_4 \cdot 0,5\ H_2O$	ber.:	C = 57,83%	H = 3,64%	N = 22,48%,
(M = 249,2)	gef.:	58,16	3,60	22,87 .

2-Phenyl-6,10-dioxy-homopurin.

In einem wasserfreien Gemisch von 250 cm³ Pyridin und 10 cm³ Chinolin erhitzt man 1,55 g (0,01 Mol) 5-amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure einige Minuten am Rückfluß, wobei ein Teil der Aminosäure in Lösung geht.

9,4 g (0,06 Mol) Benzamidin-chlorhydrat (Darst. [illegible]) werden im Scheidetrichter mit 100 cm³ Pyridin hergestellt [illegible]

Zusatz von 10 cm³ kalt gesättigter Natronlauge 5 – 10 Minuten lang kräftig durchgeschüttelt. Dann trennt man die klare Lösung von dem abgeschiedenen Natriumchlorid ab, schüttelt erneut mit 50 cm³ Pyridin durch und läßt die vereinigten Lösungen zum Trocknen 15 Stunden über Ätzkali stehen.

Die so bereitete Amidinlösung wird nun in die oben dargestellte kalte Suspension von 5-Amino-6-oxy-pyrimidin-carbonsäure filtriert und das Pyridin aus dem Reaktionsgemisch im Vacuum bei 50° abdestilliert. Der zurückbleibende, chinolinhaltige, schmierige Rest läßt sich mit etwas Äther leicht in ein kleineres Gefäß spülen. Nach Abdampfen des Äthers wird das Gemisch langsam auf 150 – 160° erhitzt, 15 Minuten auf dieser Temperatur belassen und anschließend für die Dauer von 20 Minuten einer Temperatur von 220° ausgesetzt. Dann wird der Reaktionsbrei noch warm mit 10 cm³ Wasser versetzt, filtriert und mit Aceton gewaschen. Eine zweite Fraktion erhält man noch durch mehrtägiges Stehen der mit Essigsäure angesäuerten Mutterlauge.

Das in einer Ausbeute von 1,4g(= 58 % der Theorie) erhaltene rohe 2-Phenyl-6,10-dioxy-homopurin wird zur Reinigung aus Ammoniak unter Verwendung von Tierkohle mit Essigsäure umgefällt. Durch Umkristallisation aus Wasser wurden schimmernde, elfenbeingelbe Kristalle erhalten

Zur Analyse wurde die Verbind. bei 110°, 0,5 Torr getrocknet

5,216 mg Subst.: 11,410 mg CO_2, 1,690 mg H_2O.

16,4 mg Subst.: 3,35 cm³ N (17°, 756 Torr).

$C_{12}H_8O_2N_4$ (240,2) ber.: C = 60,00%, H = 3,36%, N = 23,33%,

gef.: 59,65 3,63 23,63 .

III. Messung der Ultraviolett-Absorption.

Die Messungen wurden mit dem Beckmann-Quarz-Spektrophotometer DU ausgeführt. Dabei fanden analysenreine Präparate Verwendung, welche nochmals aus verd. Ammoniak mit Essigsäure umgefällt bzw. aus Wasser umkristallisiert worden waren. Die Konzentrationen der zu untersuchenden Substanzen betrugen 1,0 – 1,5 · 10^{-4} Mol pro Liter, bei 1,3-Diphenyl-oxyhomoxanthin jedoch nur 0,4 · 10^{-4} Mol pro Liter. Die Abstände der Meßpunkte betrugen 5 mμ, an Wendepunkten 2,5 mμ.

Die Berechnung der Kurven aus der jeweils abgelesenen Extinktion E erfolgte nach der Gleichung

$$\log k = 3 + \log E + \log \left(\frac{M}{G} \right)$$

Dabei bedeuten M das Molekulargewicht, G die Einwaage in mg pro Liter, E die gemessene Extinktion und k den molaren Extinktionskoeffizienten.

Tabelle 3.

UV-Absorption der dargestellten Pyrimidin-4-carbonsäuren.

Verbindung	Maxima		Minima		Schultern	
	mμ	log k	mμ	log k	mμ	log k
6-Oxy-pyrimidin-4-carbonsäure in H_2O	210	3,89	247	3,50	287	3,87
5-Brom-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure in H_2O	230	3,78	251	3,48	229	3,87
5-Amino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure in H_2O	313	3,91	237	3,24	270	3,71
desgl. in 0,1 n NaOH	220 255 313	3,90 3,32 3,81	235 276	3,60 3,42		
5-Methylamino-6-oxy-pyrimidin-4-carbonsäure in H_2O	225 274	3,89 3,61	258	3,56		
desgl. in 0,1 n NaOH	267 290	3,77 3,73	236 285	3,58 3,72		

Tabelle 4.

UV-Absorption der dargestellten Homopurine.

Alle Messungen wurden in 0,1 n Natronlauge durchgeführt.
Abkürzungen: Ohx. = Oxy-homoxanthin; Hp. = Homopurin .

Verbindung	Maxima mμ	log k	Minima mμ	log k	Schultern mμ	log k
Oxy-homoxanthin	228	4,07	247	3,96		
	260	3,99	289	3,58		
	320	3,75				
1-Methyl-ohx.	220	3,94	250	3,64		
	275	4,04	300	3,41		
	338	3,84				
3-Methyl-ohx.	233	4,06	249	3,93		
	266	4,00	292	3,43		
	325	3,77				
1,3-Dimethyl-ohx.	225	3,97	251	3,53		
	269	3,67	310	3,08		
	324	3,11				
1-Phenyl-ohx.	275	4,09	251	3,84	225	4,00
	344	3,81	300	3,85		
1-Phenyl-3-methyl-ohx.	242	4,24	220	4,14		
1,3-Diphenyl-ohx.	255	4,68	270	4,54	242	4,65
	286	4,62				
6,10-Dioxy-homopurin	286	4,06	243	3,35	310	3,92
	324	3,76	320	3,69		
2-Methyl-6,10-dioxy-hp.	220	3,93	236	3,64	345	3,28
	254	3,78	277	3,49		
	315	3,87				
2-Phenyl-6,10-dioxy-hp.	239	4,21	267	3,68		
	310	4,15				
1-Phenyl-6,10-dioxy-hp.	275	4,15	244	3,89	283	4,12
					301	3,95
					314	3,95

Literaturverzeichnis.

(Lit. 1) St. Angerstein: Ber. 34, 3956 (1901)

(Lit. 2) L.Bachstez: Ber. 64,322 (1931)

(Lit. 3) A.Baeyer: Liebigs Ann.Chem. 131, 252 (1864)

(Lit. 4) R.Behrend: Liebigs Ann.Chem. 229, 18 (1885)

(Lit. 5) R.Behrend: Liebigs Ann.Chem. 240, 3 (1887)

(Lit. 6) R.Behrend, K.Struve: Liebigs Ann.Chem. 378, 158 (1910)

(Lit. 7) C.H.Boehringer-Sohn, Patentbericht der Dr.Karl Thomae-G.m.b.H. Biberach (1954)

(Lit. 8) L.F.Cavalieri, A.Bendich: J.Am.Chem.Soc. 72, 2587 (1950)

(Lit. 9) L.F.Cavalieri, J.P.Tinker, G.B.Brown: J.Am.Chem.Soc. 70, 3875 (1948)

(Lit.10) E.Cherbuliez, Y.N.Stavritch: Helv.chim.Acta 5, 267 (1922)

(Lit.11) A.Claus: Liebigs Ann.Chem. 179, 137 (1875)

(Lit.12) T.L.Davis, K.C.Blanchard: J.Am.Chem.Soc. 45, 1818 (1923)

(Lit.13) R.L.Dodson, D.R.Peterson, J.K.Seyler: J.Am.Chem.Soc. 72, 3282 (1950)

(Lit.14) F.G.Fischer, W.P.Neumann: Liebigs Ann.Chem. 572, 230 (1951)

(Lit.15) F.G.Fischer, J.Roch: Liebigs Ann.Chem. 572, 217 (1951)

(Lit.16) S.Gabriel, J.Colman: Ber. 32, 1536 (1899)

(Lit.17) S.Gabriel, J.Colman: Ber. 32, 2931 (1899)

(Lit.18) S.Gabriel, J.Colman: Ber. 34, 1234 (1901)

(Lit.19) S.Gabriel, J.Colman: Ber. 35, 1569 (1902)

(Lit.20) S.Gabriel, J.Colman: Ber. 36, 3383 (1903)

(Lit.21) T.B.Johnson: Am.Chem.Journal 40, 19 (1908)
ref. Chem.Centralblatt 1911 I, 721

(Lit.22) T.B.Johnson, L.H.Cretcher jr.:Am.Chem.Soc.37,2144 (1915)

(Lit.23) T.B.Johnson, L.A.Mikeska: J.Am.Chem.Soc. 41, 810 (1919)

(Lit.24) T.B.Johnson, E.F.Schroeder: J.Am.Chem.Soc.53,1919 (1931)

(Lit.25) T.B.Johnson, E.F.Schroeder: J.Am.Chem.Soc.54,2941 (1932)

(Lit.26) R.Kitamura: Journ.pharm.Soc.Japan, 57, 209 (1937)
ref. Chem.Centralblatt 1938 II, 1239

(Lit.27) E.Laidhof: Med.Dissertation, Würzburg (1952)

(Lit.28) L.Menschick, I.H.Page, K.Bossert: Liebigs Ann.Chem. 495, 225 (1932)

(Lit.29) A.Michaelis: Liebigs Ann.Chem. 366, 337 (1909)

(Lit.30) W.P.Neumann: Dissertation, Würzburg (1952)

(Lit.31) E.Ochiai, Y.Ito: Journ.pharm.Soc.Japan, 57, 109 (1937)
ref. Chem.Centralblatt 1937 II, 3752

(Lit.32) A.Pinner: „Die Imidoäther und ihre Derivate" Berlin 1892
(Lit.33) R.Rethemeier: Dissertation, Würzburg 1954
(Lit.34) G.Kommel: Med.Dissertation, Würzburg 1952
(Lit.35) H.Schiff: Liebigs Ann.Chem. 310, 30 (1900)
(Lit.36) J.Schlenker: Ber. 34, 2815 (1901)
(Lit.37) K.H.Schöldgen: Med.Dissertation, Würzburg 1952
(Lit.38) R.Schröter: „Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie" Bd.I, S.75 (Verlag Chemie, Berlin 1943)
(Lit.39) R.Walther: J.prakt.Chem.(2) 53, 473 (1896)
(Lit.40) R.Wegscheider: Wiener Monatshefte f.Chemie 21, 634 (1900)
(Lit.41) W.Weith: Ber. 9, 820 (1876)
(Lit.42) R.R.Williams, A.E.Ruehle, J.Finkelstein: J.Am.Chem.Soc. 59, 528 (1937)
(Lit.43) W.Wislicenus: Liebigs Ann.Chem. 246, 317 (1888)
(Lit.44) E.Wolf: Dissertation, Würzburg 1955.

Lebenslauf.

Am 28. Oktober 1925 wurde ich als Sohn des Reichsbahnrates Karl Senninger und seiner Ehefrau Frieda, geb. Mayr, in Nürnberg geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich Ostern 1936 in das hum. Gymnasium in Ingolstadt ein. Infolge der Versetzung meines Vaters nach Norddeutschland wechselte ich jedoch nach drei Jahren zur Oberschule in Rinteln/Weser über.

Im Mai 1943 erhielt ich nach Abschluß der 7.Klasse (Reifevermerk) die Einberufung zum RAD, drei Monate später die zur Wehrmacht. Im Herbst 1944 geriet ich in Lettland in russische Kriegsgefangenschaft, nach geglückter Flucht im Frühjahr 1945 an der Westfront in amerikanische.

Nach meiner Rückkehr erwarb ich mir 1946 in einem halbjährigen Übergangskurs die Berechtigung zum Hochschulstudium. Zur Vorbereitung auf ein ursprünglich geplantes Studium des Maschinenbaus arbeitete ich sechs Monate als Praktikant in der Metallindustrie. Anschließend studierte ich drei Semester an der phil. theol. Hochschule in Eichstätt Philosophie und Naturwissenschaften. Zum Sommersemester 1948 immatrikulierte ich mich an der Universität Würzburg für das Studium der Chemie. Im Juni 1950 legte ich die Diplomchemiker-Vorprüfung ab. Mein Diplomexamen bestand ich im November 1952 mit der Note „Gut".

Seit September 1951 bin ich verheiratet; im Juni 1952 wurde uns ein Sohn geboren.